

Synthese und Reaktionen

von

Pyrono-Pyrrolen

Wilhelm Hirschmüller

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553812_0027

SYNTHESE und REAKTIONEN
von
PYRONO-PYRROLEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von
Wilhelm Hirschmüller
aus
Ruhpolding

München 1976



1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 1976

Meinen Eltern gewidmet

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung
dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. F. Eiden
meinen herzlichen Dank aus.

Für ihre Mitarbeit danke ich Fräulein B. Meier, Frau
G. Schierlinger, Fräulein I. Christoph und Frau
I. Stekker sowie Herrn Dr. H. Lerche.

INHALTSVERZEICHNIS

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung	1
2. Die Bedeutung der Arbeit	2
3. Die Arbeit als gesellschaftliche Tätigkeit	3
4. Die Arbeit als schöpferische Tätigkeit	4
5. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Entwicklung	5
6. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Kultur	6
7. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Freiheit	7
8. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	8
9. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	9
10. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	10
11. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	11
12. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	12
13. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	13
14. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	14
15. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	15
16. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	16
17. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	17
18. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	18
19. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	19
20. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	20
21. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	21
22. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	22
23. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	23
24. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	24
25. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	25
26. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	26
27. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	27
28. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	28
29. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	29
30. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	30
31. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	31
32. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	32
33. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	33
34. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	34
35. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	35
36. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	36
37. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	37
38. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	38
39. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	39
40. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	40
41. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	41
42. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	42
43. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	43
44. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	44
45. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	45
46. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	46
47. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	47
48. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	48
49. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	49
50. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	50
51. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	51
52. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	52
53. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	53
54. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	54
55. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	55
56. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	56
57. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	57
58. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	58
59. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	59
60. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	60
61. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	61
62. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	62
63. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	63
64. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	64
65. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	65
66. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	66
67. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	67
68. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	68
69. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	69
70. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	70
71. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	71
72. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	72
73. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	73
74. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	74
75. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	75
76. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	76
77. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	77
78. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	78
79. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	79
80. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	80
81. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	81
82. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	82
83. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	83
84. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	84
85. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	85
86. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	86
87. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	87
88. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	88
89. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	89
90. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	90
91. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	91
92. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	92
93. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Harmonie	93
94. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Einheit	94
95. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Vollkommenheit	95
96. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Glückseligkeit	96
97. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Gerechtigkeit	97
98. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Liebe	98
99. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Wahrheit	99
100. Die Arbeit als Quelle der menschlichen Schönheit	100

INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil	Seite
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	2
3. Versuche zur Darstellung von Indolo [2,3:b]- pyrano-1,5-benzodiazepinen	3
3.1. Darstellung und Reaktionen von 2-Phenyl- 4(1-methyl-oxindolyl-3) 1,5-benzodiazepin .	3
3.2. Darstellung von 2-Phenyl-4(1-methyl-ox- indolyl-3) 7-bzw. 8-nitro-1,5-benzodiazepin	4
3.3. Versuche zur Darstellung von 3-Acyl-pyrano- indolen	6
3.4. Reaktionen der in 3.3. dargestellten Verbin- dungen mit o-Phenylendiamin zur Darstellung von Indolopyrano-benzodiazepinen	24
4. Versuche zur Darstellung von 4-Pyrano [2,3:b]- pyrrolinonen	26
4.1. Mannich-Reaktionen mit 2,5-Dioxopyrrolidin- Derivaten	27
4.2. Umsetzung von 2,5-Dioxopyrrolidin-Derivaten mit Dimethylformamid-dimethylacetal (= DMFADA) und Ester-aminol	27

4.3. Hydrierung der Dimethylaminomethyl- pyrrolidin-2,5-dion-Derivate	31
4.4. Umsetzung von 3-(Dimethylaminomethyl)- pyrrolidin-2,5-dion mit Methyljodid	35
4.5. Versuche zur Reaktion von 3-(Dimethylamino- methyl)-pyrrolidin-2,5-dion und 3-(Tri- methyl-ammoniummethyl)-pyrrolidin-2,5-dion- jodid mit CH-aciden Verbindungen	36
4.6. Umsetzung von Dimethylaminomethylen- pyrrolidin-2,5-dion-Derivaten mit CH-aciden Verbindungen	37
4.7. Hydrierung von 5-(3-Methylen-2,5-dioxo- pyrrolidino)-2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl- perhydropyrimidin	43
4.8. Ringschlußversuche mit 5-(3-Methyl-2,5- dioxo-pyrrolidino)-2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl- perhydropyrimidin	43
4.9. Umsetzung von 3-Dimethylaminomethylen- pyrrolidin-2,5-dion mit p-Anisidin und Piperidin	44
5. Umsetzung von N-Phenyl-bis-dimethylamino- methylen-pyrrolidin-2,5-dion mit Acetylen- dicarbonsäuremethylester	46

6.	Versuche zur Darstellung von 4-Pyrro- pyrrolin-5-one	49
6.1.	Darstellung von 2-Methoxy-3-acetylpyrrolon- (5)-Derivaten	51
6.2.	Esterkondensation von 1-Methyl-2-methoxy- 3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on	54
6.3.	Reaktionsversuche von 1-Methyl-2-methoxy- 3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on mit Dimethyl- formamid-dimethylacetal und Bis-dimethyl- amin-tert.-butyloxymethan	56
7.	Darstellung von 1,3-Dimethyl-1-phenyl- chromono-pyrrolin-9-on	57
7.1.	Acylierung von 1,3-Dimethyl-3-phenylsuccin- imid	57
7.2.	Ringschlußreaktionen zur Darstellung von 1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono-pyrrolin-9-on	63
7.3.	Reaktionen von 1,3-Dimethyl-1-phenyl- chromono-pyrrolin-9-on	67
8.	Darstellung von Chromono-pyrrolin-9-on	70
8.1.	Acylierung von Pyrrolidin-2,5-dion	70
8.2.	Ringschlußreaktionen zu Chromono-pyrrolin- 9-on-Derivaten	72
8.3.	Reaktionen von Chromono-pyrrolin-9-on	75

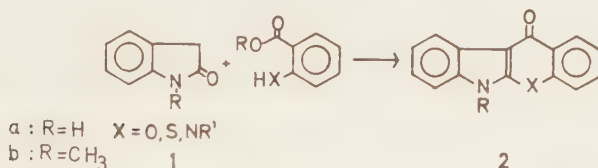
9.	Versuche zur Darstellung von Pyrrolo- bis-chromon	83
10.	Zusammenfassung	86

Praktischer Teil

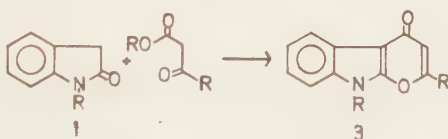
Inhaltsverzeichnis	90
Literaturverzeichnis	140

E I N L E I T U N G

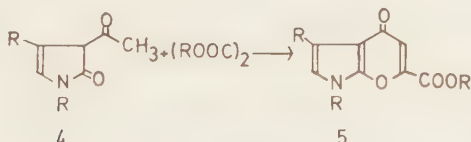
Pharmakologische Eigenschaften von Chromon-Derivaten, insbesondere von 2-Aminochromonen sowie Indol-Derivaten waren der Anlaß zur Synthese von Chromono-Indolen, Thiochromono-indolen und Indolo-chinolonen ¹⁾.



Nach der gleichen Methode konnten auch Pyrono-indole gewonnen werden ¹⁾



und schließlich gelang es auch, Pyrono-pyrrole darzustellen ^{1,2)}:

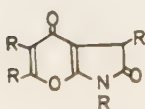


Pharmakologische Untersuchungen an Tieren zeigten bei den Pyrono-indolen anticonvulsive und neuroleptische Wirkungen.

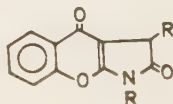
PROBLEMSTELLUNG

Diese Testergebnisse und nicht zufriedenstellende Ausbeuten bei der Synthese dieser Verbindungen waren der Anlaß zur Suche nach besseren Synthesewegen.

Weiterhin sollte versucht werden, die vorher nicht beschriebenen Pyrono- und Chromono-pyrrolinone 6 und 7 herzustellen, da bei diesen Substanzen interessante chemische und pharmakologische Eigenschaften erwartet werden konnten.

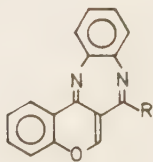


6



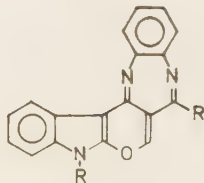
7

Da außerdem die Darstellung von Benzopyrano[4,3:b-1,5]-benzodiazepin gelungen war ³⁾ und diese Verbindungen im Tierversuch ZNS-Wirkungen zeigten,



8

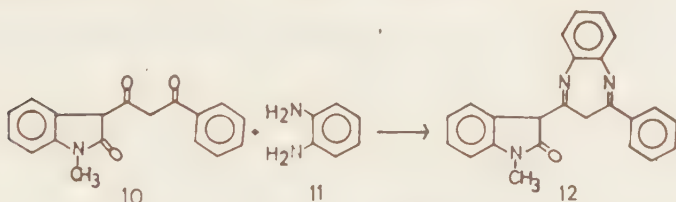
sollte versucht werden, Indolo[2,3:b]-pyrano-1,5-benzodiazepine 9 darzustellen.



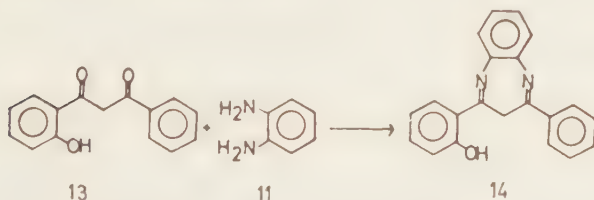
3. Versuche zur Darstellung von Indolo[2,3:b]pyrano-1,5-benzodiazepinen

3.1. Darstellung und Reaktionen von 2-Phenyl-4(1-methyl-oxindolyl-3) 1,5-benzodiazepin

Eiden und Dobinsky ¹⁾ erhielten bei der Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol[10] mit o-Phenylen-diamin das 2-Phenyl-4(1-methyl-oxindolyl-3) 1,5-benzodiazepin [12], jedoch in schlechter Ausbeute.



Durch Reaktion von 13 mit 11 in Toluol/Eisessig gelang es Eiden und Heja ³⁾ das Benzodiazepin 14 praktisch quantitativ darzustellen.



Ich setzte deshalb 10 mit 11 ebenfalls in Toluol/Eisessig um und erhielt 12 fast quantitativ.

Nach der Umsetzung von 2-(2-Hydroxy-phenyl) 4-phenyl-3H-1,5-benzodiazepin[14] mit Formamidacetal konnten Eiden

Das Massenspektrum des Reaktionsprodukts 20, mit einem Molekülionenpeak bei $m/e = 465$, und das NMR-Spektrum (in CDCl_3), ($\delta = 2,67$ und $2,77$ ppm, 2s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\delta = 3,40$ ppm, 1s, $=\text{N}(\text{CH}_3)$; $\delta = 6,47$, 1s und $12,6$ ppm, 1s, $=\text{CH}-$ bzw. $=\text{COH}$; $\delta = 6,9 - 8,3$ ppm, m, $12\text{H}_{\text{arom.}}$), sprechen für eine Umsetzung in der gewünschten Weise:

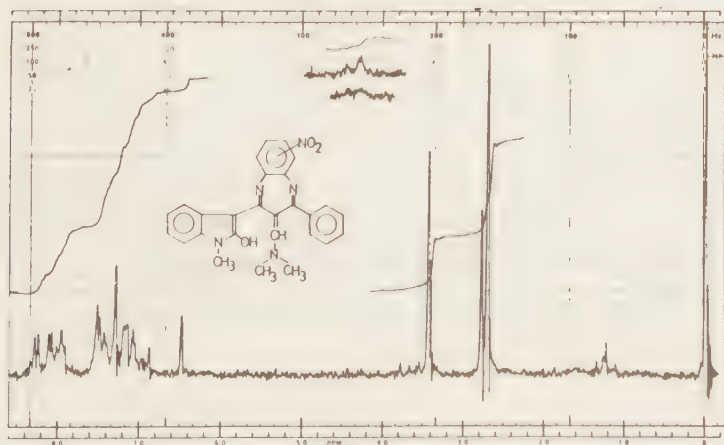
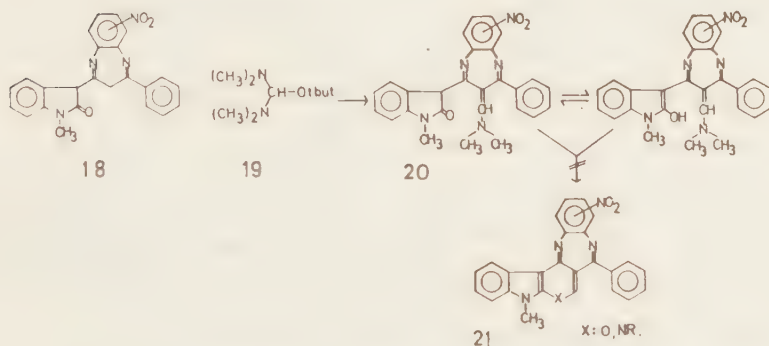
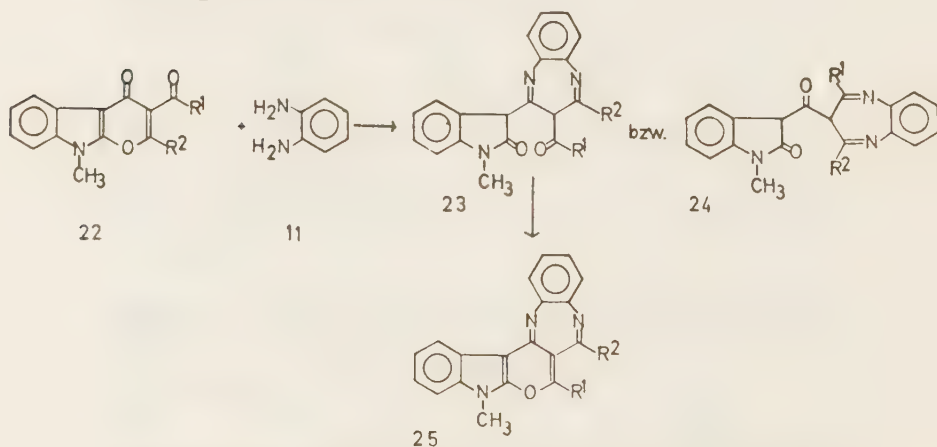


Abb. 1: NMR-Spektrum von 20 in CDCl_3

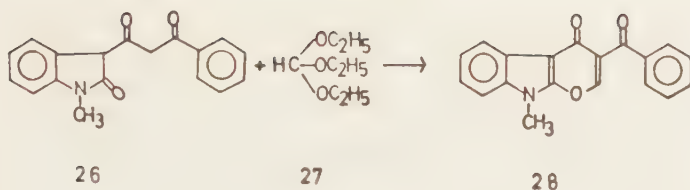
Alle Versuche, durch Einwirken von Säure, saurem Ionenaustauscher oder primären Aminen einen Pyran- oder 1,4-Dihydro-pyridinring zu bilden, blieben jedoch erfolglos.

3.3. Versuche zur Darstellung von 3-Acyl-pyrano-indolen

Ich versuchte nun, ein Indolo-pyrano-benzodiazepin durch Reaktion von o-Phenylendiamin mit einem 3-Acyl-4-pyrano-[2,3:b]-indol herzustellen.



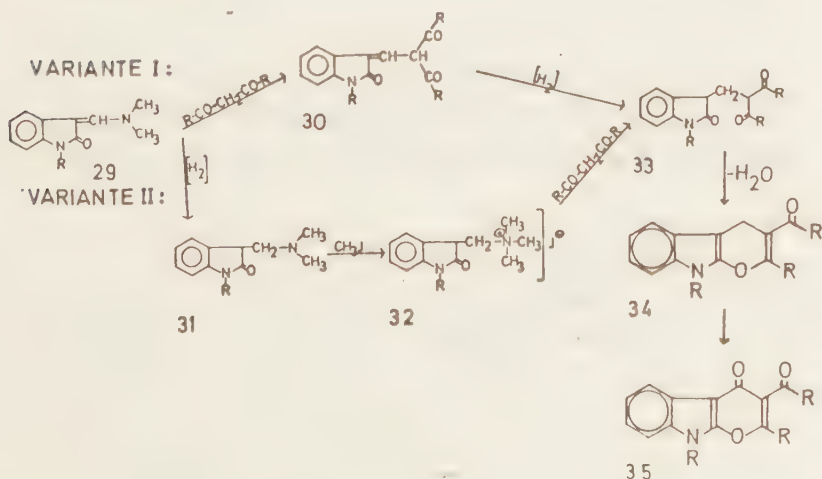
Die Synthese eines 3-Benzoyl-4-pyrano[2,3:b]-indols (28) ist von Eiden und Dobinsky ¹⁾ durch Umsetzung von N-Methyl-3-benzoylacetyl-oxindol mit Orthoameisensäure-triäthylester in Acetanhydrid beschrieben worden.



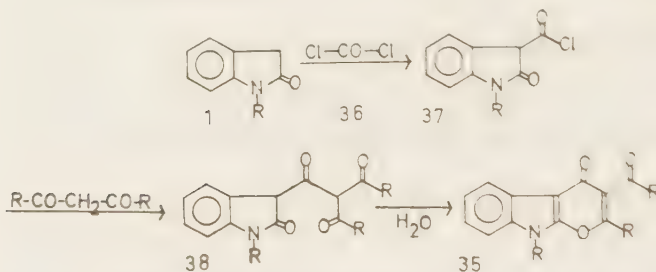
28 setzte sich jedoch mit o-Phenylendiamin - mit und ohne Zusatz saurer Katalysatoren - nicht um; es wurde stets nur die Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

Um die Reaktionsfähigkeit solcher 3-Acyl-pyrono-indole studieren zu können, suchte ich nach neuen Wegen zur Darstellung solcher Substanzen. Zwei Wege schienen mir gangbar:

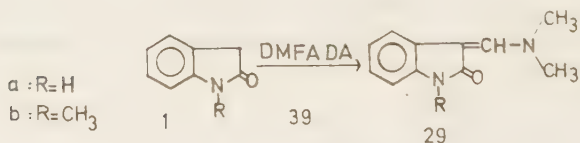
Weg A: Reaktion von 3-Dialkylaminomethylen-oxindolen 29 mit β -Dicarbonylverbindungen, Hydrierung, Cyclisierung und Oxydation:



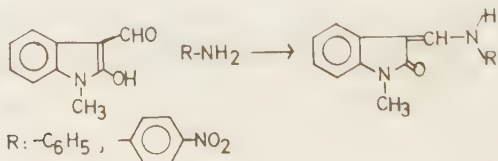
WEG B: Reaktion von Oxindol-3-carbonsäurechlorid mit β -Dicarbonylverbindungen und anschließendes Cyclisieren:



WEG A: Oxindol bzw. N-Methyloxindol setzten sich mit Dimethylformamid-dimethylacetal (= DMFADA) ¹⁵⁾ zu gelben, kristallinen Verbindungen um, deren Analysen und Spektren mit der Struktur 29a bzw. 29b übereinstimmen.



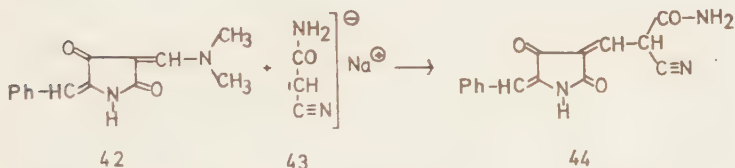
Während meiner Untersuchungen wurde von Sitkinar ⁴⁾ die Darstellung von 3-Aminomethylen-oxindol-Derivaten, durch Reaktion von 3-Formyloxindolen mit Aminen, beschrieben.



Variante I:

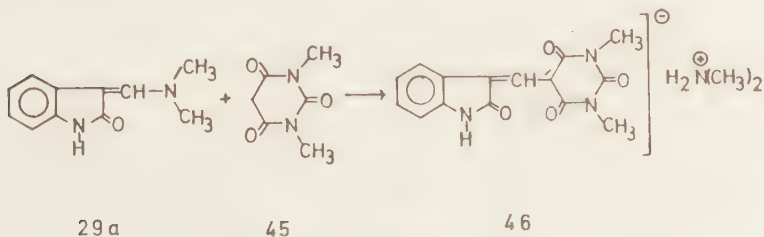
Umsetzung von 3-Dimethylaminomethylen-oxindol mit N,N'-
Dimethylbarbitursäure

Enaminoketone lassen sich mit Grignard-Reagentien ⁵⁾
sowie mit CH-aciden Verbindungen ⁶⁾ unter Abspalten der
Dialkylamino-Gruppe umsetzen.



Zur Reaktion von 29a mit 45 schien mir als Katalysator
gut getrockneter basischer Ionenaustauscher und Dioxan
als Lösungsmittel geeignet. Nach kurzem Erhitzen fiel
eine gelbe, wasserlösliche Substanz aus, deren Massen-
spektrum, mit einem Molekülionenpeak bei $m/e = 299$, zur
Struktur 46 paßte.

Elementaranalysen und NMR-Spektrum (in D_2O) zeigten, daß
es sich bei der isolierten Substanz um das Dimethylamin-
Salz 46 handelte.



Im NMR-Spektrum lassen sich ein Dimethylamin-Signal (2,77 ppm), ein Singulett für zwei $-\text{CO}-\text{NCH}_3$ -Gruppen (3,27 ppm), ein Multiplett für vier aromatische Protonen (6,7 - 7,3 ppm) und ein Singulett eines Methin-Protons (7,80 ppm) beobachten.

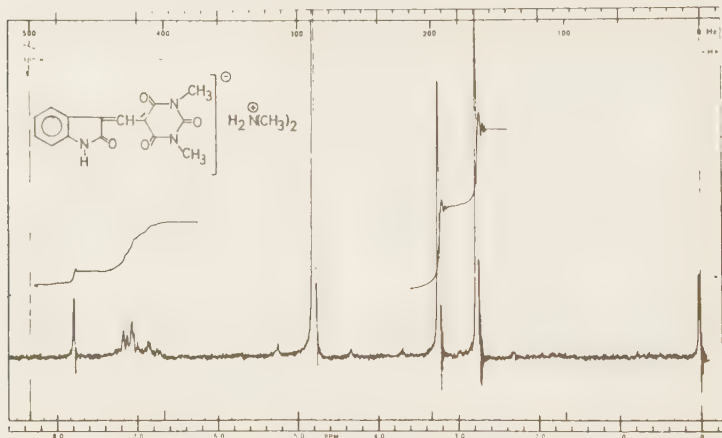
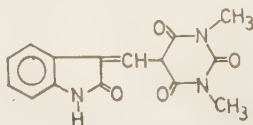


Abb. 2: NMR-Spektrum in D_2O von 46

Nach dem Ansäuern der wäßrigen Lösung von 46 erhielt ich schwerlösliche, hellgelbe Kristalle, deren Spektren mit Formel 47 übereinstimmen.



Das UV-Spektrum (Methanol) des gelben Dimethylamin-Salzes 46 zeigt ein Absorptionsmaximum bei 400 nm ($\log \epsilon = 4,25$), das der freien Säure 47 ist bathochrom verschoben nach 420 nm ($\log \epsilon = 4,31$) (siehe Abb. 3).

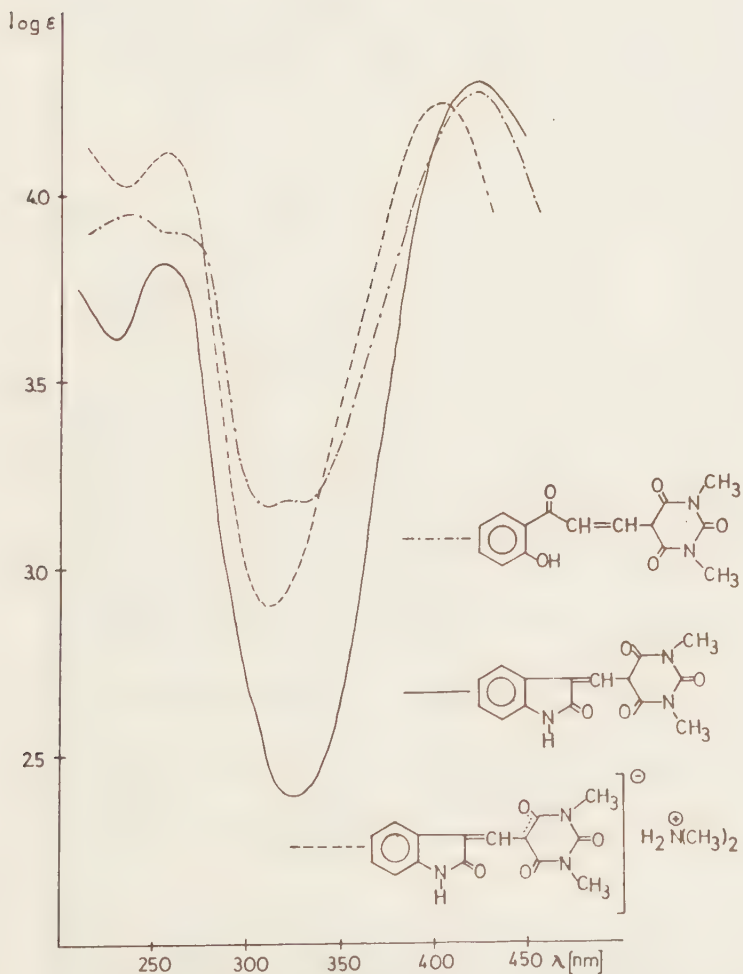


Abb. 3: UV-Spektrum von 46 und 47 in Methanol

Hydrierung von 3-(2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydro- pyrimidinyl)-methylenoxindol

Einem Wasserstoffverbrauch konnte ich nur bei Verwendung von Platin in Eisessig feststellen. Dabei erhielt ich in nahezu quantitativer Ausbeute eine farblose Substanz, deren Analyse und Spektren zeigten, daß die Reaktion nicht in gewünschter Weise verlaufen ist.

Im IR-Spektrum fiel auf, daß zwischen 1500 und 1600 cm^{-1} Arylbanden fehlten.

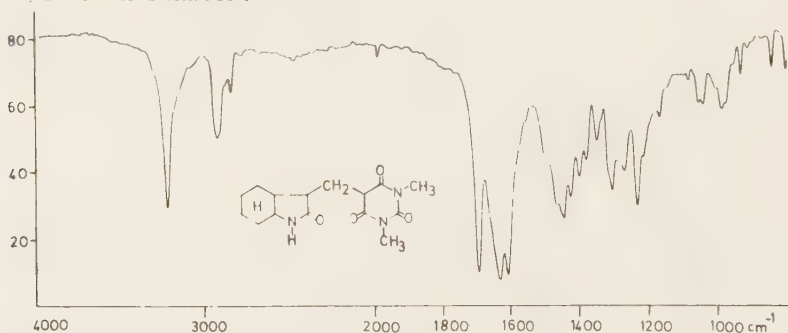


Abb. 4: IR-Spektrum von 48 in KBr

Das NMR-Spektrum bestätigt die Hydrierung des aromatischen Rings ($\delta = 0,8 - 3,8$ ppm, m, 14H; $\delta = 3,40$ ppm, s, 6H).

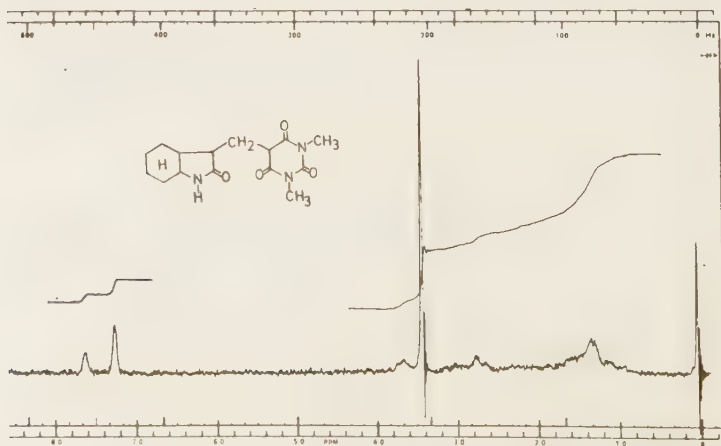
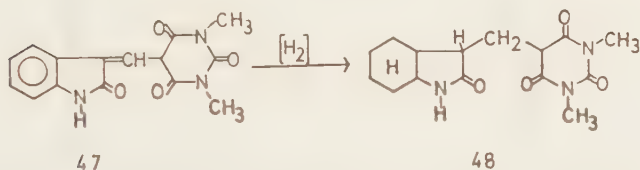


Abb. 5: NMR-Spektrum von 48 in Pyridin- d_5

Auch das Massenspektrum ($m/e = 307$) und die Summenformel $C_{15}H_{21}N_3O_4$ stützen diese Formulierung:



Eine Wasserabspaltung unter Pyranringschluß gelang nicht.

Variante II:

Ich versuchte nun, die Synthese von 35 über die Darstellung des Mannich-Produkts 31 mit anschließender Mannich-Robinson-Reaktion.

Der Literatur nach ist die Darstellung eines 3-Dialkylaminomethyl-oxindols durch Aminomethylierung von Oxindol in 3-Stellung nicht möglich; es bildet sich dabei das Methylen-bis-oxindol ⁵⁷⁾. Ich versuchte deshalb durch Hydrieren von 3-Dimethylaminomethylen-oxindol 29a die gewünschte Mannichbase zu erhalten. Eine Hydrierung gelang mit Platin/Kohlenstoff in Eisessig bei 60 °C, und ich erhielt eine farblose, kristalline Substanz, deren Summenformel jedoch nicht zu dem erwarteten Produkt paßte.

Das NMR-Spektrum (in $CDCl_3$; $\delta = 1,5$ ppm, d, 3H; $\delta = 3,47$ - ppm, q, 1H; $\delta = 6,8 - 7,4$ ppm, m, $4H_{arom.}$; $\delta = 9,26$ ppm, NH) läßt erkennen, daß 3-Nethyl-oxindol(49) entstanden war.

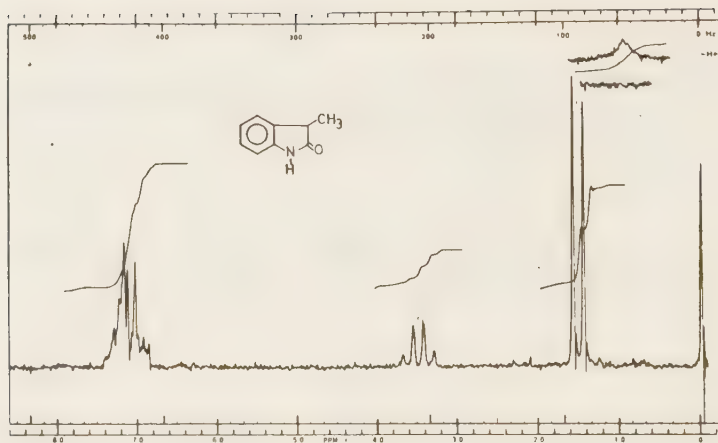
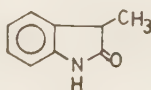


Abb. 6: NMR-Spektrum von 49 in CDCl_3

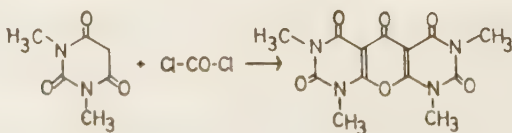
Das Massenspektrum ($m/e = 147$) und CHN-Analyse bestätigen diese Annahme.



49

WEG B: Umsetzung von N-Methyloxindol mit Phosgen

Bredereck und Richter ⁷⁾ isolierten nach dem Einleiten von Phosgen in eine Lösung von N,N'-Dimethylbarbitursäure und katalytischen Mengen Tetraalkyl-harnstoff das Bis-pyrimido-4-pyron 50



45

50

Phosgen allein reagierte mit Dimethylbarbitursäure unter gleichen Bedingungen nicht.

Wie ich fand, war auch für die Umsetzung von N-Methyloxindol mit Phosgen Tetraalkyl-harnstoff nötig. Auf diese Weise konnte ich nach 12stündiger Reaktion eine farblose, kristalline Substanz isolieren, die Chlor enthielt und eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigte.

Es stellte sich heraus, daß nicht das Bis-oxindolylmethan-Derivat 51, sondern - wie gewünscht - das N-Methyloxindol-3-carbonsäurechlorid 52 entstanden war, wie aus dem Massenspektrum ($m/e = 204$) und dem NMR-Spektrum (in DMSO-d_6) zu entnehmen ist.

NMR-Spektrum: $\delta = 3,83$ ppm (s, $-\text{NCH}_3$), $\delta = 7,2 - 8,2$ ppm (m, $4\text{H}_{\text{arom.}}$), $\delta = 11,2$ ppm (s, $-\text{OH}_{\text{enol.}}$).

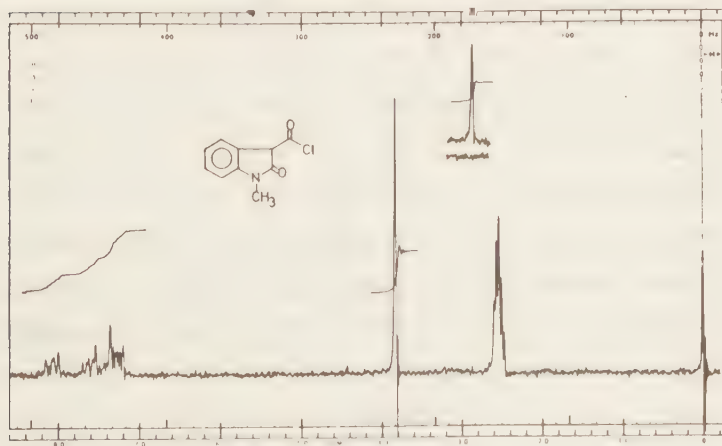
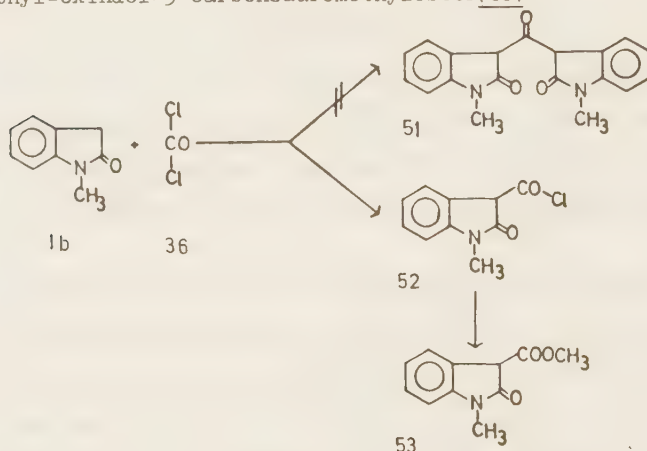


Abb. 7: NMR-Spektrum von 52 in DMSO-d_6

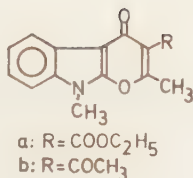
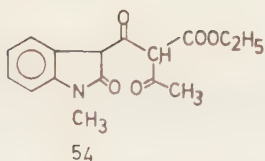
Beim Erhitzen dieser Substanz 52 in absolutem Methanol entstand der bereits von Dobinsky ¹⁾ beschriebene N-Methyl-oxindol-3-carbonsäuremethylester (53) .



Umsetzung von N-Methyl-3-carbonsäurechlorid mit CH-aciden Verbindungen

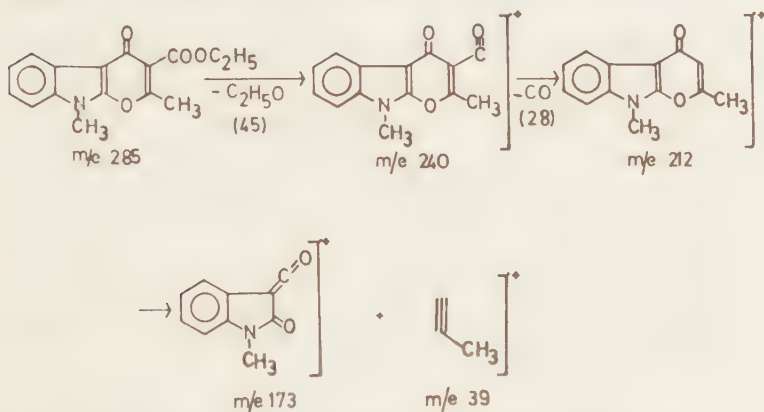
Nach zweistündigem Erhitzen von 52 mit dem Natrium-Salz des Acetessigesters in wasserfreiem Xylol erhielt ich farblose Kristalle, die eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion gaben.

Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) paßt mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-}$ -Signalen, zwei Singulettts ($\delta = 2,40$ ppm) für eine Methyl- und eine N-Methylgruppe ($\delta = 3,70$ ppm), und einem Multiplett für 4 aromatische Protonen ($\delta = 7,2 - 8,4$ ppm) zum Oxindol-54 , oder zum Pyrono-indol-Derivat 55 .



55

Massenspektrum ($m/e = 285$) und Summenformel zeigen, daß der Indolopyron-carbonsäureester 55a entstanden war. Das Massenspektrum läßt sich in folgender Weise interpretieren:



Nach der gleichen Methode entstand aus 52 mit dem Natrium-salz des Acetylacetons eine farblose, kristalline Substanz, die eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigte und für die sich die Summenformel $C_{15}H_{13}NO_3$ aufstellen ließ. Nach dem IR-Spektrum: 1690 cm^{-1} ($-CO-CH_3$) und 1630 cm^{-1} (Pyron-CO) sowie dem NMR-Spektrum (in $CDCl_3$): $\delta = 2,50\text{ ppm}$ (s, 3H), $2,70\text{ ppm}$ (s, 3H), $3,77\text{ ppm}$ (s, 3H), $7,2 - 8,4\text{ ppm}$ (2m, 4H) hatte sich hier ebenfalls bereits beim Erhitzen in Xylol die ringgeschlossene Form 55b gebildet.

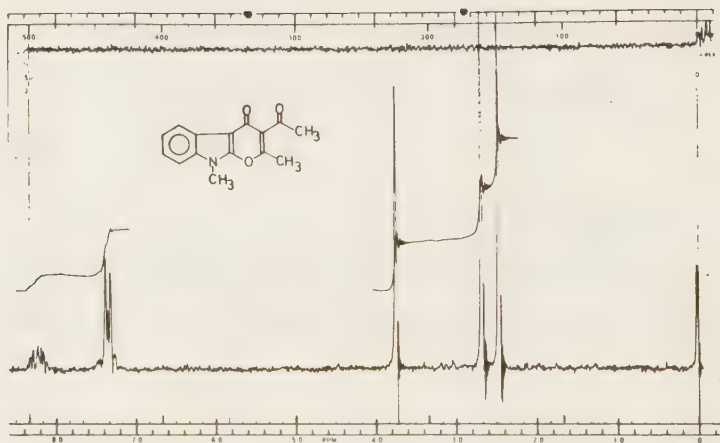
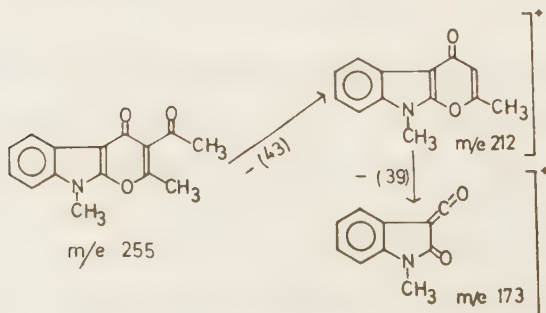


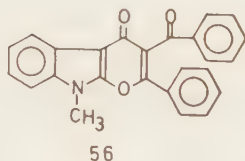
Abb. 8: NMR-Spektrum von 55b in CDCl_3

Einen weiteren Strukturbeweis für 55b lieferte wiederum das Massenspektrum des Reaktionsprodukts, das neben dem Molekülion bei $m/e = 255$ Bruchstücke zeigt, die durch Acetyl-Eliminierung sowie durch Fragmentierung in der Art eines Dien-Zerfalls entstanden sind.

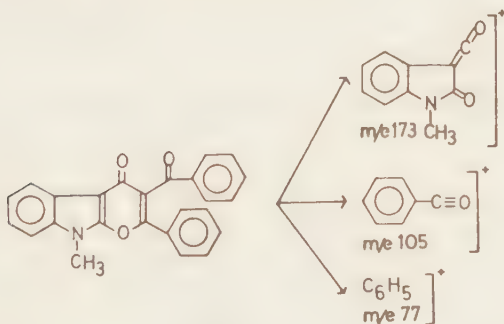


Bei der Umsetzung mit dem Natrium-Salz des Dibenzoyl-methans reagierte das Säurechlorid 52 in brauchbaren

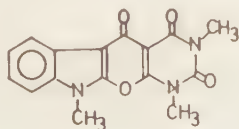
Ausbeuten zu dem farblosen Phenyl-benzoyl-4-pyrono-indol 56 .



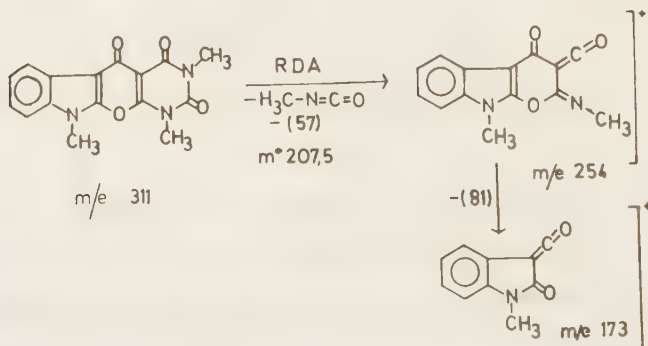
Das IR-Spektrum zeigt bei 1670 cm^{-1} die Benzoyl-CO-Bande und eine breite Bande bei 1630 cm^{-1} (Pyrone-C=O). Im NMR-Spektrum erkennt man bei 3,86 ppm das N-CH₃-Singulett und zwischen 7,2 und 8,4 ppm das Aromaten-Multiplett (13H). Das Massenspektrum mit dem Molekülionenpeak $m/e = 379$ zeigt folgende Hauptfragmente:



Die Reaktion des Oxindol-carbonsäurechlorids 52 mit dem Natrium-Salz der Dimethylbarbitursäure führte zu einer farblosen Substanz, deren CHN-Analysen und Massenspektrum die Formulierung eines Indolopyrimidinopyrons zu-
ließen.



Das Massenspektrum ($m/e = 311$) zeigt folgende Fragmentierung ⁸):



Das NMR-Spektrum (in CF_3COOD) zeigt 3 Singulettts für 3 verschiedene N- CH_3 -Gruppen ($\delta = 3,70, 4,03$ und $4,20$ ppm) sowie 2 Multiplettts ($\delta = 7,7 - 8,5$ ppm) für die 4 aromatischen Protonen.

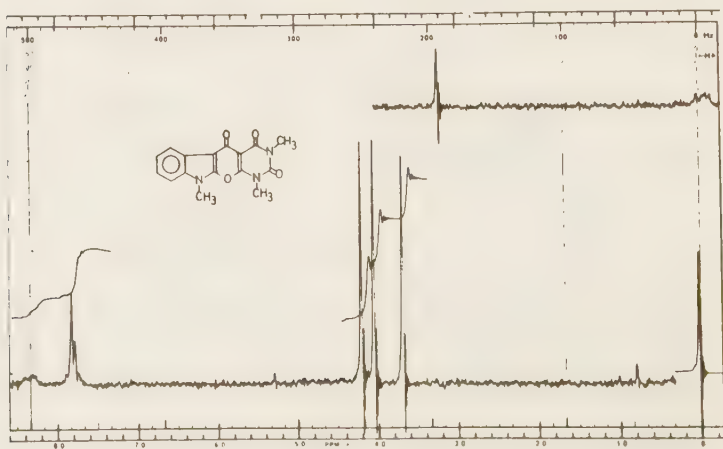
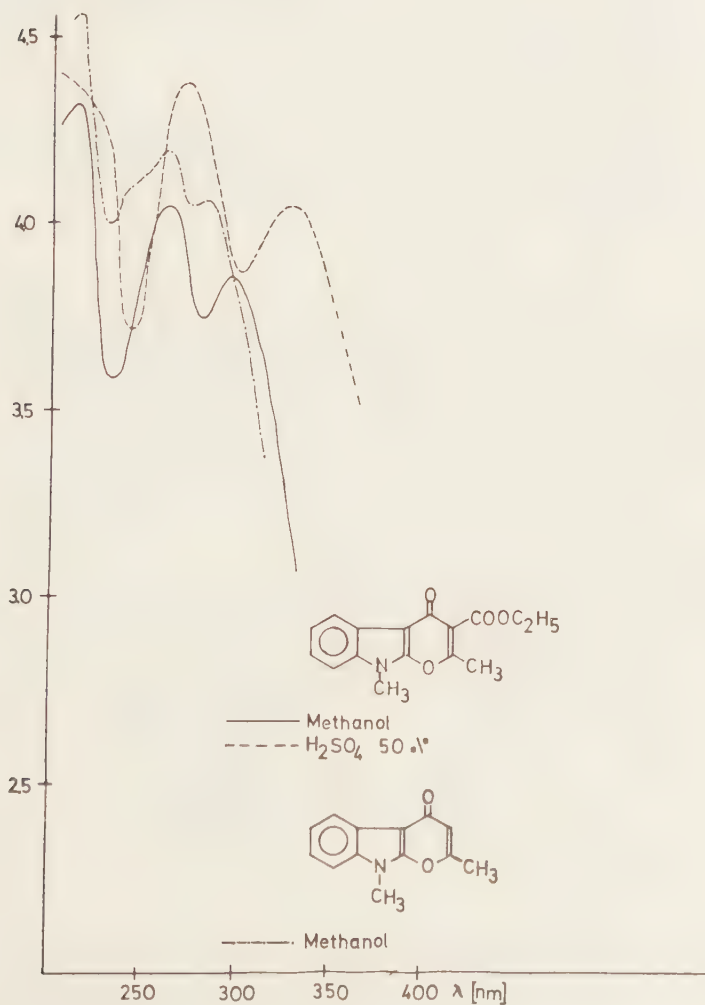


Abb. 9: NMR-Spektrum von 57 in CF_3COOD

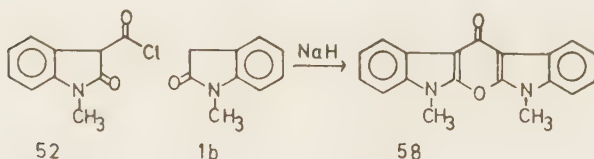
Im IR-Spektrum von 57 sind Banden bei 1720, 1670 und 1630 cm^{-1} zu erkennen.

Die UV-Spektren von 55a, 55b, 56 und 57 zeigen in H_2SO_4 50 % eine bathochrome Verschiebung der Hauptmaxima im Vergleich zu den in Methanol gemessenen Spektren, z. B. 55a (siehe Abb. 10).



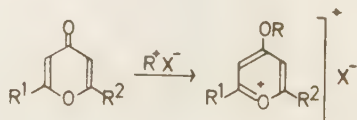
Zur Darstellung des 3-(3-Oxindoloyl)-oxindols setzte ich Oxindolcarbonsäurechlorid 52, Oxindol 1b und NaH in äquivalenten Mengen um. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich eine braune Schmiere, aus der ich kein einheitliches Produkt isolieren konnte. Beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die äthanolische Lösung dieses Rückstandes fiel nach kurzer Zeit eine schwerlösliche, farblose Substanz aus.

Summenformel $C_{19}H_{14}N_2O_2$ und NMR-Spektrum zufolge war 58 entstanden: $\delta = 4,13$ ppm (s, 3H), 7,5 - 7,7 ppm (m, $6H_{\text{arom.}}$) und 8,2 - 8,5 ppm (m, $2H_{\text{arom.}}$).

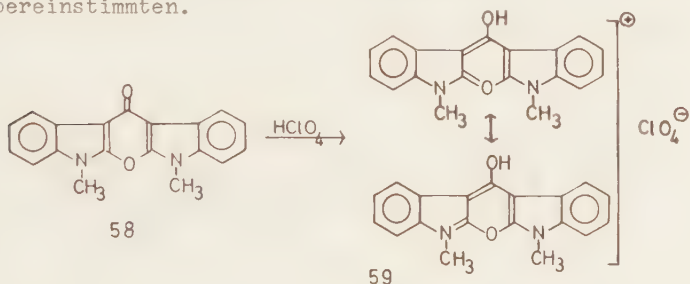


Salzbildung mit Perchlorsäure

4-Pyrone können durch Addition von Kationen an die Pyron-carbonyl-Gruppe Pyryliumsalze bilden ^{9, 10, 11)}, wobei im UV-Spektrum die Maxima bathochrom verschoben werden.



In Anlehnung an eine von Baeyer ¹²⁾ stammende Vorschrift erhitzte ich 58 in Acetanhydrid/Eisessig (1 : 1), wobei sich die Lösung gelb färbte. Nach Zugabe einer Perchlorsäure-Eisessig-Lösung fielen gelbe Kristalle aus, deren Elementaranalysen mit den für 59 berechneten Werten übereinstimmten.



Im IR-Spektrum von 59 wird die Umsetzung durch zwei breite Absorptions-Banden bei 1060 und 1110 cm^{-1} (Perchlorat-Anion) und das Fehlen einer Carbonylbande angezeigt (siehe Abb. 11).

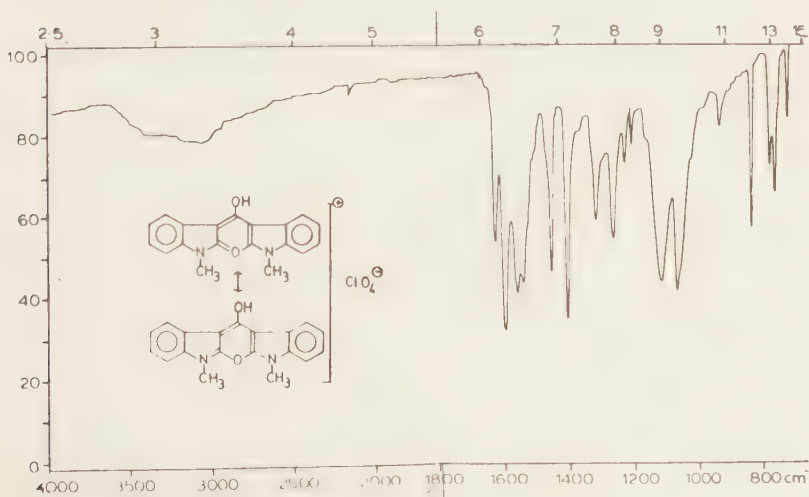
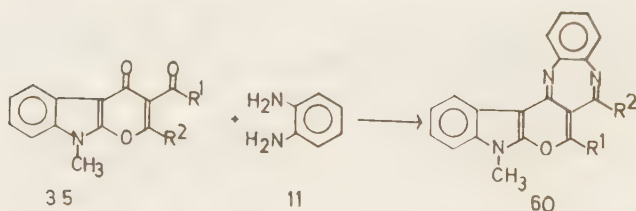


Abb. 11: IR-Spektrum von 59 in KBr

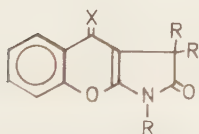
3.4. Reaktionen der in 3.3. dargestellten Verbindungen mit o-Phenylendiamin zur Darstellung von Indolopyrano-benzodiazepinen

Mit der Einführung einer Acylgruppe in 3-Stellung bei 55b und 56 schien nun die Möglichkeit gegeben, mit o-Phenylendiamin den Ring zum Indolopyrano-1,5-benzodiazepin 60 zu schließen:



Erhitzen von 55b und 56 sowohl mit o-Phenylendiamin in Toluol/Eisessig als auch mit o-Phenylendiamindihydrochlorid in Äthanol jeweils bis zu 55 Stunden lang, führte jedoch nicht zum gewünschten Reaktionsprodukt 60. Die Ausgangssubstanzen wurden fast quantitativ zurückgewonnen.

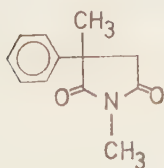
Da bei Pyrono-indolen 61 im Tierversuch auffällige ZNS-Wirkungen gefunden wurden, war die Darstellung von Pyrono- und Chromono-pyrrolinonen und deren pharmakologische Testung von Interesse.



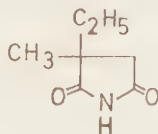
X = H₂, O 61

R = -H, -Alkyl, -Aryl

Diese Verbindungen sind als Derivate der antiepileptisch wirksamen Pyrrolidindione 62 und 63 anzusehen ¹³⁾.



62



63

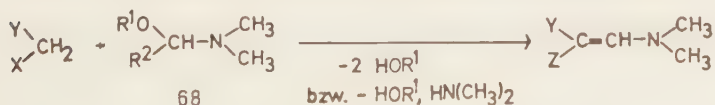
4.1. Mannich-Reaktionen mit 2,5-Dioxopyrrolidin-Derivaten

Die Synthese von 3-Dimethylaminomethyl-succinimiden durch Reaktion der Succinimid-Derivate 64 mit Formaldehyd und Diäthylamin in wäßriger Lösung oder in organischen Lösungsmitteln gelang trotz Variation der Versuchsbedingungen nicht. Ich erhielt stets die Ausgangssubstanzen zurück.

4.2. Umsetzung von 2,5-Dioxopyrrolidin-Derivaten mit Dimethylformamid-dimethylacetal und Ester-aminal

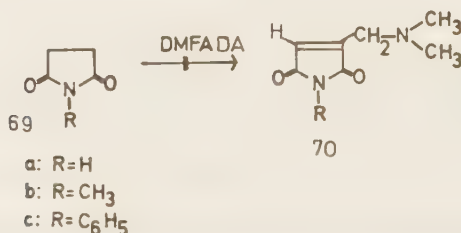
Da ich unter Mannichbedingungen 3-Dimethylaminomethyl-succinimide nicht erhalten konnte, versuchte ich dies über die Darstellung des Enamins 70 und anschließendes Hydrieren.

Bei der Umsetzung von CH-aciden Verbindungen mit Derivaten der Orthoameisensäure z. B. mit Amidacetalen ^{14, 15)} oder Ester-aminal ^{16, 17, 18)} zu Enaminen steigt die Reaktionsfähigkeit in der Reihenfolge Dimethylformamid-acetal 68a, Dimethylformamid-diisopropylacetal 68b, Äthylester-aminal 68c und t-Butylester-aminal 68d.

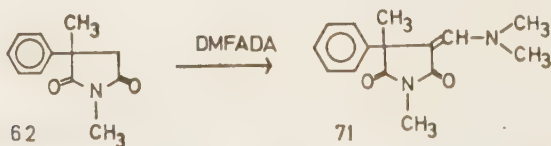


- a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$
 b: $\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{R}^2 = \text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
 c: $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$
 d: $\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$ $\text{R}^2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$

Zuerst versuchte ich aus Succinimid-Derivaten 69a, b und c mit Dimethylformamid-dimethylacetal Aminomethylen-succinimide zu erhalten. Es gelang jedoch nicht, durch Erhitzen in DMFADA ohne Lösungsmittel oder in Toluol bzw. Xylol bei verschiedenen Temperaturen, die gewünschten Reaktionsprodukte zu erhalten.



Dagegen konnte ich nach zwölfstündigem Erhitzen von 3-Phenyl-1,3-dimethylsuccinimid(62) mit DMFADA gelbliche Kristalle isolieren, deren Spektren zum Enaminoketon 71 passen:

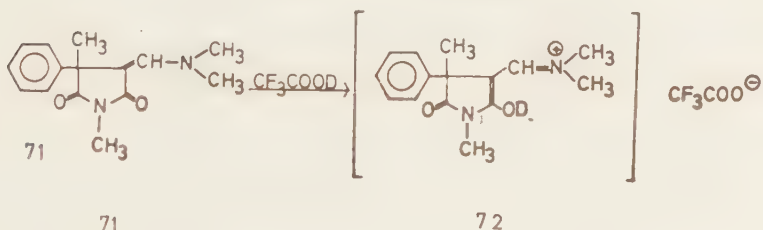


NMR-Spektrum (in CDCl₃): δ = 1,84 ppm (s, CH₃), 2,73 ppm (s, N(CH₃)₂), 3,02 ppm (s, N-CH₃), 7,2 - 7,6 ppm (m, 5H_{arom.} und 1H_{olef.}).

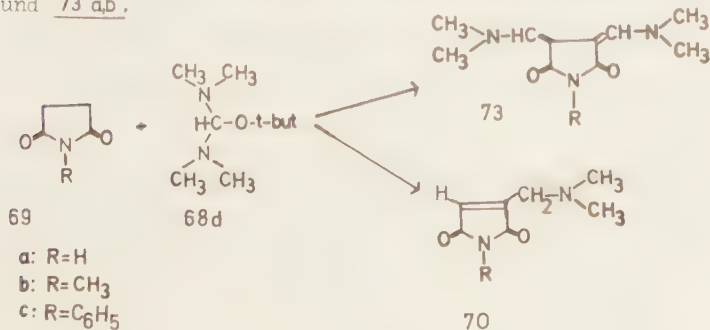
Wird dagegen das NMR-Spektrum in Trifluoressigsäure aufgenommen, so erhält man ein anderes Bild:

$\delta = 2,03$ und $2,09$ ppm (s/s, C-CH₃), $3,32$ und $3,55$ ppm (s/s, N-CH₃), $3,3 - 4,06$ ppm (m, N(CH₃)₂).

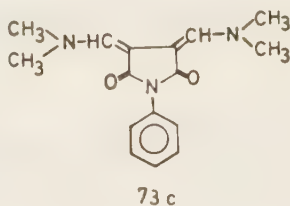
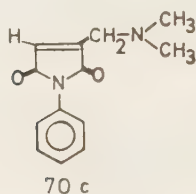
Dies spricht für die Bildung eines Azomethinium-Salzes:



Nach einer von Eredereck und Mitarbeitern ¹⁸⁾ angegebenen Vorschrift setzte ich die Succinimide 69 a und b mit dem aus N,N,N',N'-Tetramethylformamidinium-methylsulfat und Kalium-tert.-butylat herstellbaren Bis-dimethylamino-tert.-butyloxymethan um und erhielt in guten Ausbeuten die Mono- und Bis-dimethylaminomethylen-succinimide 70 a,b und 73 a,b.



Bei Verwendung von N-Phenylsuccinimid (69c) als Ausgangssubstanz erhielt ich bei der Umsetzung mit dem Esteraminal 68d je nach eingesetzter Menge das Mono- bzw. Bis-dimethylaminomethylen-Derivat 70c bzw. 73c.



Die Spektren des Mono- und Bis-dimethylaminomethylen-succinimids 70c und 73c stimmen mit der angegebenen Formulierung überein:

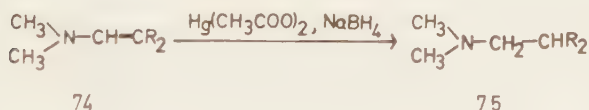
IR-Spektrum:	2900 - 2950 cm^{-1} (CH), 1740 und 1680 cm^{-1} (C=O), 1610 und 1500 cm^{-1} (C=C), 1360 cm^{-1} (C-CH ₃)
NMR-Spektrum (CDCl ₃):	3,15 ppm (s, -N(CH ₃) ₂ , 6H), 3,65 - 3,70 ppm (d, -CH ₂ , 2H), 7,24 - 7,40 ppm (m, H _{arom.} , =CH-, 6H)
UV-Spektrum (Dioxan):	λ_{max} = 220 nm (log ϵ = 3,79), 307 nm (log ϵ = 4,43)
IR-Spektrum:	2800 - 2980 cm^{-1} (C-H), 1670 und 1640 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} und 1500 cm^{-1} (C=C), 1370 cm^{-1} (C-CH ₃)

NMR-Spektrum (CDCl_3): 3,05 ppm (s, $2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 12H),
7,23 ppm (s, $2(=\text{CH}-)$, 2H), 7,43 ppm
(s, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 5H)

UV-Spektrum (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} = 253 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,38$),
361 nm ($\log \epsilon = 4,29$)

4.3. Hydrierung der Dimethylaminomethyl-pyrrolidin- 2,5-dion-Derivate

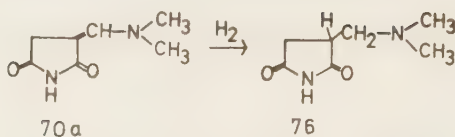
Nach Bach und Mitra ²¹⁾ lassen sich Enamine mit Quecksilbersalzen, z. B. $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, und NaBH_4 zu tertiären Aminen 75 reduzieren



Ich konnte bei Verwendung der Bach'schen Methode zur Reduktion von 70 a, b und c jedoch nur die Ausgangsstoffe zurückgewinnen. Auch die katalytische Hydrierung von 70 a, b und c mit Palladium und Platin in Äthanol oder Dioxan gelang nicht. Erst bei Verwendung von Eisessig als Lösungsmittel und Platin als Katalysator wurde Wasserstoff verbraucht.

Ich erhielt nach diesem Verfahren farblose Kristalle, deren Summenformel und Spektren zeigten, daß das gewünschte

Amin 76 entstanden war.



Dazu paßte auch das NMR-Spektrum, gemessen in Pyridin-d₅:

$\delta = 2,13$ ppm (s, CH₂), 2,23 ppm (s, N(CH₃)₂), 2,60 - 3,23 ppm (m, =CH-CH₂-), 11,32 ppm (s, =NH).

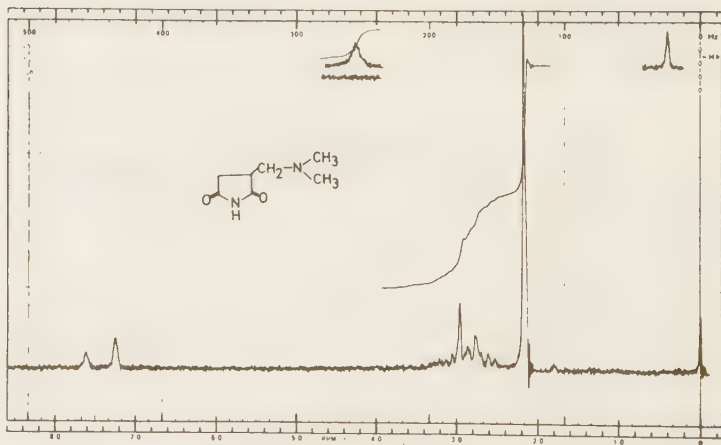
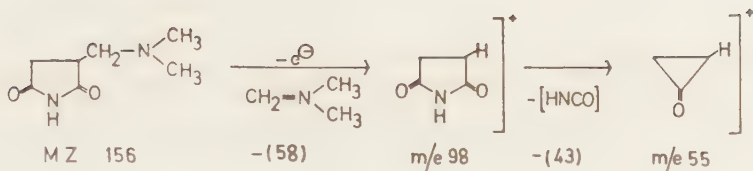
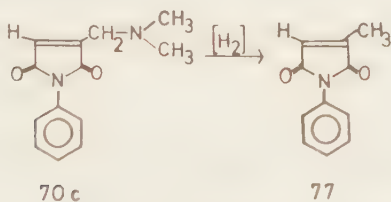


Abb. 12: NMR-Spektrum von 76 in Pyridin-d₅

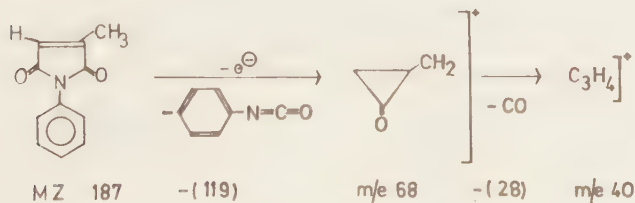
Bestätigt wurde die Formel 76 durch das Massenspektrum, in dem neben dem Molekülionenpeak (m/e 156), Spitzen bei den Massenzahlen 98, 58, 55 und 43, für folgende Aufspaltung sprechen:



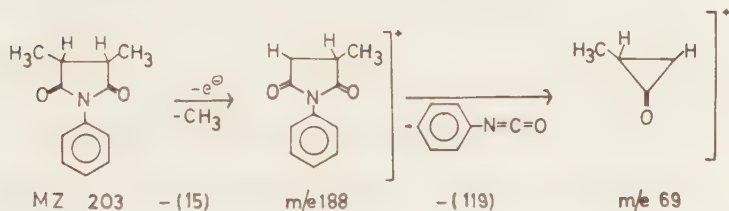
Bei der Hydrierung des N-Phenyl-Derivats 70 c unter gleichen Bedingungen (Eisessig, Pt/C, Raumtemperatur) entstand eine Verbindung, deren Summenformel und NMR-Spektrum zeigen, daß 77 entstanden war.



Das Massenspektrum zeigt neben dem Peak bei m/e-187 folgende Spaltprodukte an:



Das Massenspektrum läßt sich in folgender Weise interpretieren:

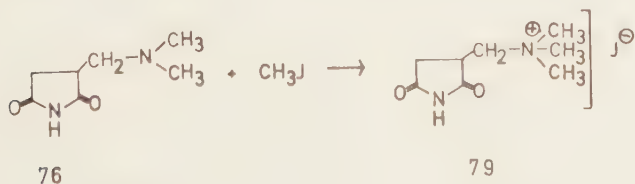


Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt bei $\delta = 1,14 - 1,61$ ppm (m, CH_3 , 6H), 2,50 - 3,20 ppm (m, $-\text{CH}$, 2H) und bei 7,20 - 7,63 ppm (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 5H).

Im IR-Spektrum sind Banden bei 2900 - 3000 cm^{-1} (CH -Valenzschwingungen) sowie bei 1710 und 1500 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$) zu erkennen.

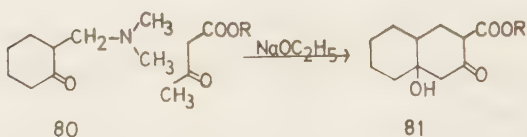
4.4. Umsetzung von 3-(Dimethylaminomethyl) pyrrolidin-2,5-dion mit Methyljodid

Zur Darstellung der quartären Stickstoffverbindung 79, setzte ich 76 mit Methyljodid um, wobei quantitativ 79 entstand.



4.5. Versuche zur Reaktion von 3-(Dimethylaminomethyl)-pyrrolidin-2,5-dion und 3-(Trimethyl-ammonium-methyl) pyrrolidin-2,5-dionjodid mit CH-aciden
Verbindungen

Mannich entdeckte die C-alkylierende Fähigkeit tertiärer Amine, als er das 1-(Dimethylaminomethyl)-cyclohexanon-(2) mit Acetessigester und Natriumäthylat umsetzte. Dabei erhielt er 5a-Hydroxy-3-dekalon-2-carbonsäureester ²²⁾ (81)



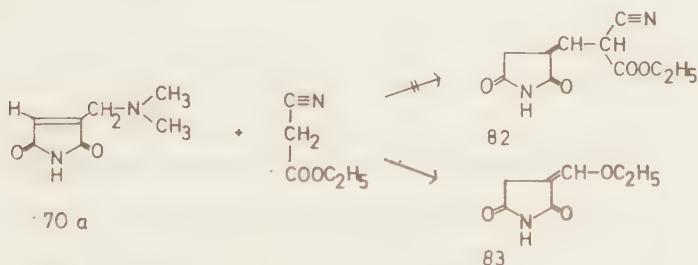
Robinson ²³⁾ und später Snyder ²⁴⁾ verwendeten u. a. Benzyl-dimethyl-phenylammonium-Salze zur Darstellung von Benzyl-Derivaten CH-acider Verbindungen.

Mit 3-(Dimethylaminomethyl)-succinimid gelang mir jedoch bei Verwendung von NaOH oder NaOC₂H₅ in verschiedenen Lösungsmitteln (C₂H₅OH, Dioxan) keine Alkylierungsreaktion von Dimethylbarbitursäure oder Dimedon. Ich erhielt stets nur die Ausgangssubstanzen zurück. Auch der Einsatz des quartären Ammoniumsalzes 79 brachte keinen Erfolg.

4.6. Umsetzung von Dimethylaminomethylen-pyrrolidin-2,5- dion-Derivaten mit CH-aciden Verbindungen

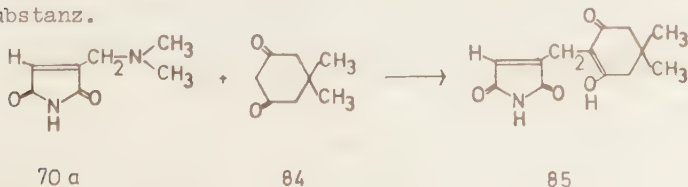
Ich versuchte nun die Enamine 70a, b und c und 73a mit CH-aciden Verbindungen umzusetzen.

Nach der Umsetzung von 70a mit Cyanessigsäureäthylester in Pyridin/Triäthylamin erhielt ich farblose Kristalle, die sich jedoch den Spektren zufolge nicht als das gewünschte Produkt 82 erwiesen.



Im NMR-Spektrum ist die $-\text{OC}_2\text{H}_5$ -Gruppe (t, 1,1 - 1,4; q, 3,9 - 4,3 ppm) zu erkennen. Das Signal für die Methylenprotonen (3,11 ppm) ist durch Allyl-Kopplung schwach aufgespalten. Im IR-Spektrum ist keine Nitril-Bande zu erkennen. 83 ist offensichtlich durch Reaktion mit Äthanol entstanden, der sich durch Hydrolyse beim Aufarbeiten gebildet hat.

Aus 70a und Dimedon erhielt ich eine farblose, kristalline Substanz.



Im NMR-Spektrum (in Pyridin- d_5) erscheinen sowohl die 6 Methylprotonen ($\delta = 1,03$ ppm) als auch die 4 Methylenprotonen ($\delta = 2,57$ ppm) des Dimedons als Singulett; Die Methylengruppe in 3-Stellung wird durch ein Dublett ($J = 1$ Hz) wiedergegeben, das Methinproton zeigt ein Signal bei 7,47 ppm.

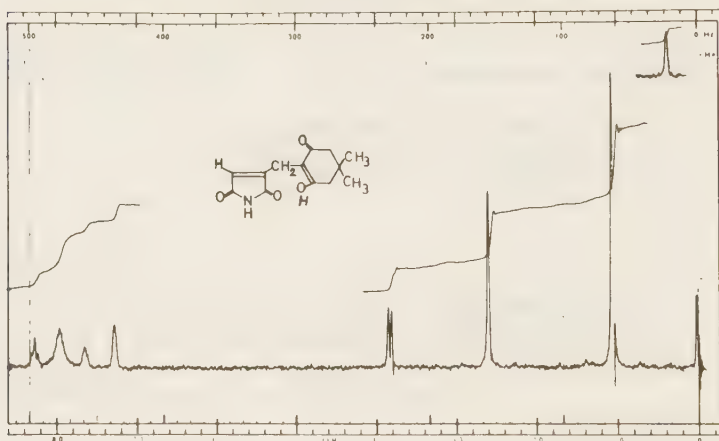
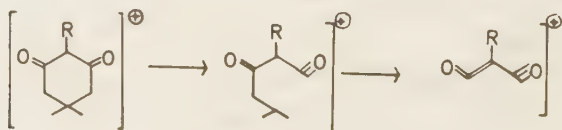
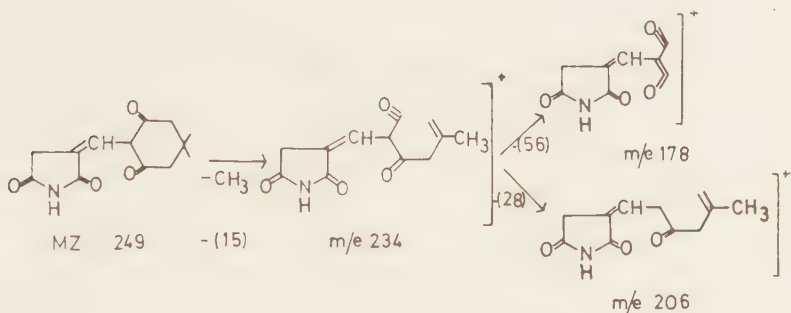


Abb. 14: NMR-Spektrum von 85 in Pyridin- d_5

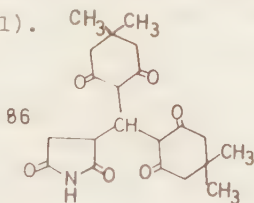
Im IR-Spektrum von 85 liegt eine breite Bande zwischen 3000 und 3500 cm^{-1} durch Überlagerung von N-H- und CH-Valenzschwingungen; die Carbonylamid-Bande und eine starke Carbonyl-Bande erscheinen bei 1740 cm^{-1} und 1690 cm^{-1} . Massenspektrum: Dimedon-Derivate können nach folgendem Schema zerfallen ²⁵⁾:



Tatsächlich entstanden beim Zerfall des Moleküls folgende Bruchstücke:

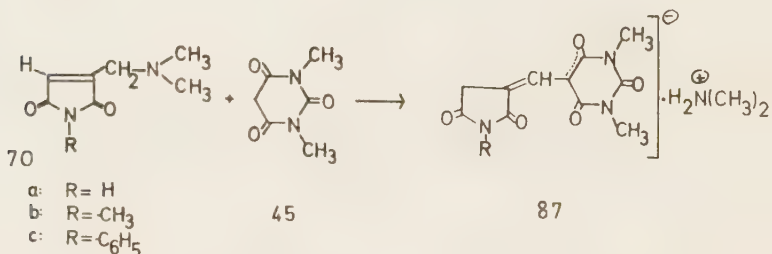


Nach dem Eindampfen des Filtrats von 85 und Umkristallisieren aus Benzol erhielt ich farblose, flockige Kristalle, deren Massenspektrum ($m/e = 389$) auf ein Michael-Additionsprodukt von Dimedon an 86 schließen läßt. IR- und NMR-Spektrum stützen diese Formulierung (siehe experimenteller Teil).

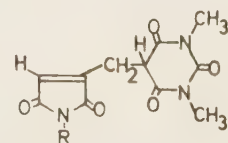


Die Umsetzung von 70a mit Dimethylbarbitursäure (45) in Pyridin/Triäthylamin brachte kein zufriedenstellendes Ergebnis. Erst bei Verwendung von basischem Ionenaustauscher in wasserfreiem Dioxan fiel nach längerem Erhitzen eine gelbe, kristalline Substanz aus, die sich nach dem Reinigen als das Diammonium-Salz 87a erwies.

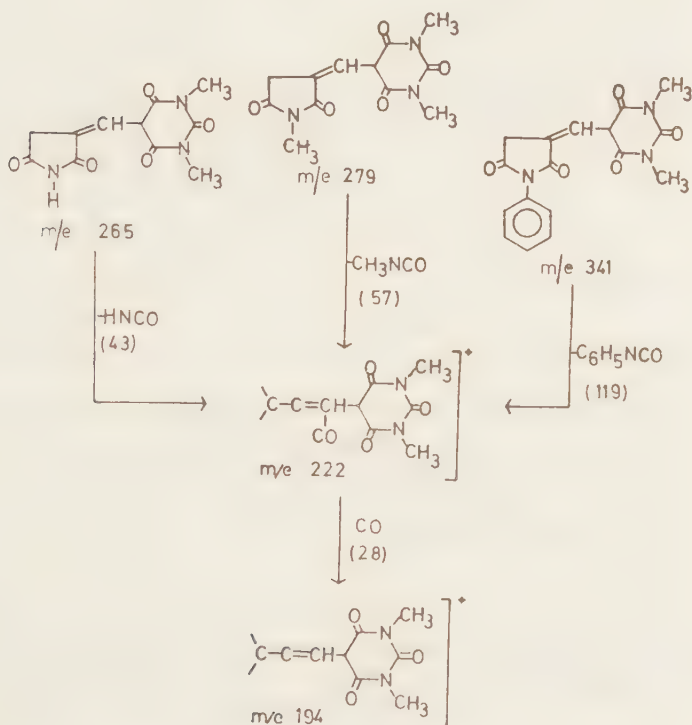
In gleicher Weise verlief die Reaktion beim Einsatz von 70b und c.



Das NMR-Spektrum (in Pyridin-d₅) von 87a zeigt bei 3,07 ppm das Signal der Dimethylamin-Gruppe, bei 3,53 ppm ein Singulett für 6 Protonen (N-CH₃) und bei 4,37 ppm das schwach aufgespaltene Signal der -CH₂-Gruppe. Das Signal des Methin-Protons wird vom Lösungsmittelpeak überdeckt, erscheint aber im DMSO-Spektrum bei 7,67 ppm. Die NMR-Spektren von 87b und c stimmen mit den angegebenen Formeln überein (siehe experimenteller Teil). Beim Ansäuern der wäßrigen Lösungen von 87a, b und c fielen jeweils schwerlösliche, farblose Kristalle aus, deren Analysendaten und Spektren mit der Formulierung 88a,b,c übereinstimmen.

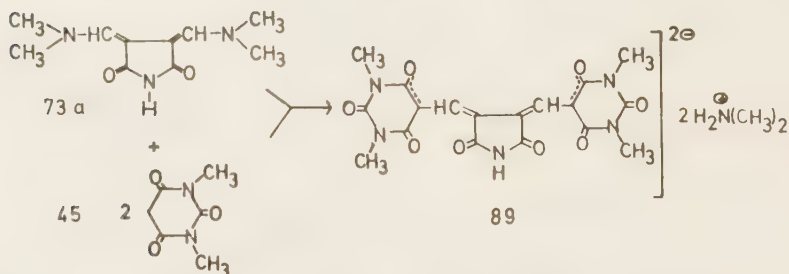


Die Massenspektren von 88a, b, c zeigen den für Succinimide typischen Fragmentierungsweg^{25, 26)}, wobei erst eine dem N-Atom benachbarte C-C-Bindung gespalten und dann die CONRCO-Gruppe eliminiert wird.



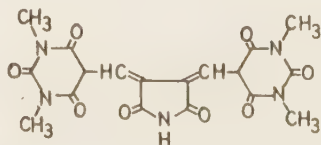
Zur Verkürzung der Reaktionszeiten bei der Herstellung von 87a, b, c (bis zu 24 Stunden), benützte ich mit Erfolg, einem Verfahren von Jutz entsprechend²⁸⁾, Natriummethanolat in Pyridin.

Bei der Umsetzung von 73 a mit Dimethylbarbitursäure(45) und Natriummethanolat/Pyridin entstanden gelbe Kristalle. Die CHN-Analyse und das NMR-Spektrum (in DMSO- d_6) beweisen, daß die erwartete Substanz 90 als Dimethylammonium-Salz entstanden war.



Im NMR-Spektrum ist ein Signal bei 2,60 ppm für 12 Protonen ($2 N(CH_3)_2$), ein breites Signal bei 2,87 ppm für wiederum 12 Protonen der vier $N-CH_3$ -Gruppen und ein schwach aufgespaltenes Signal bei 7,4 ppm für zwei Methinprotonen zu erkennen.

Nach dem Ansäuern der wäßrigen Lösung von 89 erhielt ich hellgelbe, schwerlösliche Kristalle, deren Massenspektrum ($m/e = 507$) für die Struktur 90 spricht.

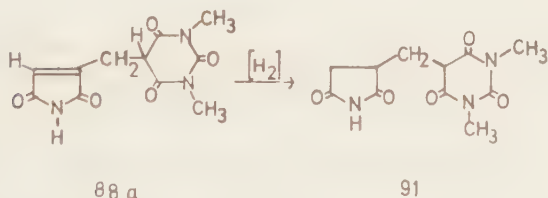


4.7. Hydrierung von 5-(3-Methylen-2,5-dioxopyrrolidino)-
2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydropyrimidin

Bei der Hydrierung von 88 a in Eisessig und Platin als Katalysator, war die Wasserstoffaufnahme nach 24 Stunden beendet. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich eine farblose Substanz. Der CHN-Analyse und dem Massenspektrum ($m/e = 267$) zufolge war die Reaktion in gewünschter Weise verlaufen.

NMR-Spektrum (in Pyridin- d_5): $\delta = 3,37$ ppm (s, NCH_3 , 6H), 2,6 und 3,9 ppm (m/m, $CH_2-CH-CH_2$, 5H).

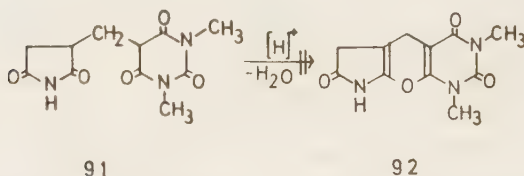
Im IR-Spektrum ist die im Spektrum von 88 a auftretende C=C-Bande bei 1620 cm^{-1} verschwunden.



4.8. Ringeschlußversuche mit 5-(3-Methyl-2,5-dioxopyrrolidino)-
2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydropyrimidin

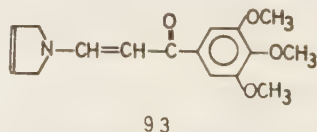
Durch Erhitzen von Bis-4,4-dimethyl-2,6-dioxo-cyclohexyl-methan bzw. -äthan in wäßriger bzw. äthanolischer HCl ist von Kowjalgi ²⁹⁾ bzw. Horning ³⁰⁾ das entsprechende 4H-Pyran hergestellt worden.

Nach diesen Reaktionsbedingungen versuchte ich 92 darzustellen; es konnte jedoch nur die Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden. Auch nach längerem Erhitzen in Polyphosphorsäure bei 160 °C war keine Reaktion festzustellen.

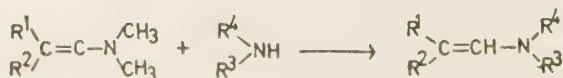


4.9. Umsetzung von 3-Dimethylaminomethylen-pyrrolidin-2,5-dion mit p-Anisidin und Piperidin

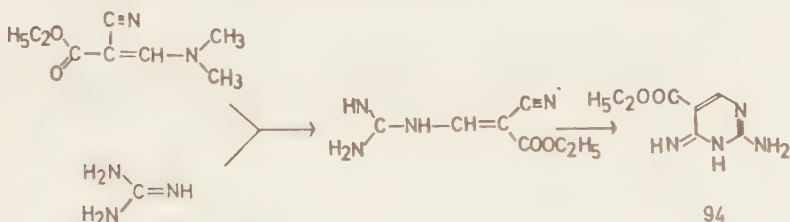
Es gibt Enaminoketone mit physiologischen Wirkungen, z. B. ist das Trimethoxy-pyrrolinyl-acrylophenon ³¹⁾ (Roletamid ^R) ein Hypnoticum.



Enamine und vinyloge Carbonsäureamide können beim Erhitzen mit aliphatischen oder aromatischen Aminen mit Aminaustausch reagieren ³²⁾.

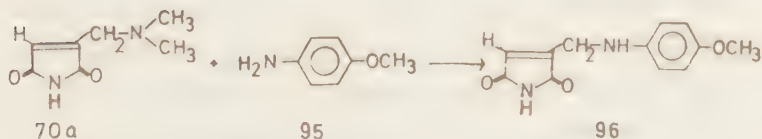


Dies ist eine für die Synthese von Heterocyclen interessante Reaktion, z. B. läßt sich durch Reaktion von 1-Dimethylamino-2-cyan-2-carbäthoxyäthen mit Guanidin das Pyrimidin-Derivat 94 herstellen.



Im allgemeinen gelingt der Aminaaustausch bei Enaminen ohne Katalysator. Das Dimethylaminomethylen-succinimid-Derivat 70a reagiert jedoch mit Aminen nur in Anwesenheit von Säuren; bewährt hat sich die Zugabe von saurem Ionenaustauscher oder p-Toluolsulfonsäure.

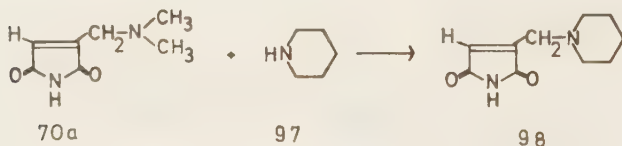
Mit p-Anisidin und Dioxan als Lösungsmittel setzte sich 70a nach längerem Erhitzen zu hellgelben Kristallen 96 um.



NMR-Spektrum (in DMSO- d_6): $\delta = 3,19$ ppm (d, CH_2 , $J = 0,5$ Hz), $3,34$ ppm (NH, D_2O -Austausch), $3,67$ ppm (s, OCH_3), $6,8 - 7,2$ ppm (m, $4\text{H}_{\text{arom.}}$).

Reaktion mit Piperidin

Diese Umsetzung gelang ohne Lösungsmittel mit einem Überschuß an Piperidin und führte zu der hellgelben Substanz 98 .

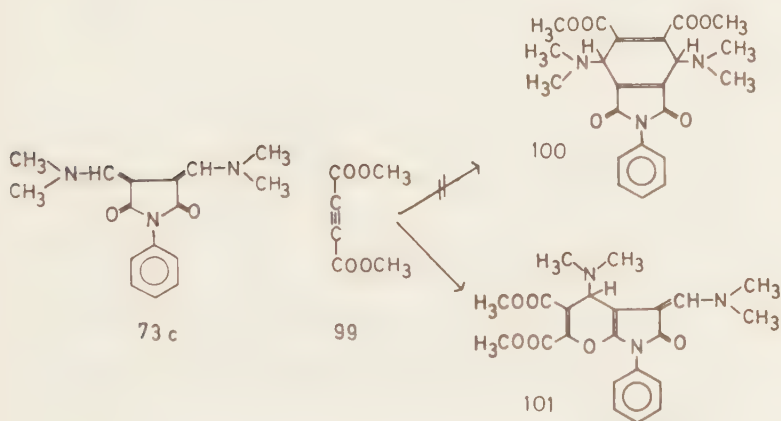


Massenspektrum und CHN-Analyse stimmen mit der angenommenen Formel überein. Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) fallen die Piperidin-Signale mit dem Signal der Methylen-Gruppe in 4-Stellung zusammen (siehe experimenteller Teil).

5. Umsetzung von N-Phenyl-bis-dimethylaminomethylen-pyrrolidin-2,5-dion mit Acetylen-dicarbonsäuremethylester

Mit Verbindung 73c stand mir eine Substanz zur Verfügung, die für eine Diels-Alder-Reaktion geeignet schien ^{51, 52}). Untersuchungen über Cycloadditionen von α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen mit elektronenarmen Dienophilen sind in einer Zusammenfassung von Desimoni ³³) erschienen.

Ich konnte nach zweistündigem Erhitzen von äquimolaren Mengen N-Phenyl-bis-dimethylaminomethylen-succinimid und Acetylen-dicarbonsäureester 99 orangefarbene Kristalle isolieren. Bei einer Cycloaddition konnten zwei Reaktionsprodukte, 100 und 101 in Erwägung gezogen werden.



Das IR-Spektrum spricht gegen die Formulierung 100, denn bei 1720 cm^{-1} ist nur die Estercarbonyl-Bande und bei 1680 cm^{-1} die Carbonylamid-Bande zu erkennen. Im Spektrum des Maleinimids liegen die Carbonyl-Banden bei $1740 - 1750\text{ cm}^{-1}$ ⁵²). Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) sind durch ein Multiplett zwischen 2,9 und 3,3 ppm die 12 Protonen der zwei Dimethylamin-Gruppen zu erkennen und das Proton des 4H-Pyran-Rings. Den Signalen bei 3,73 und 3,83 ppm ist jeweils eine $-\text{COOCH}_3$ -Gruppe zuzuordnen. Die 5 aromatischen Protonen werden durch ein Signal bei

7,40 ppm und das Methin-Proton durch ein Signal bei 7,67 ppm wiedergegeben.

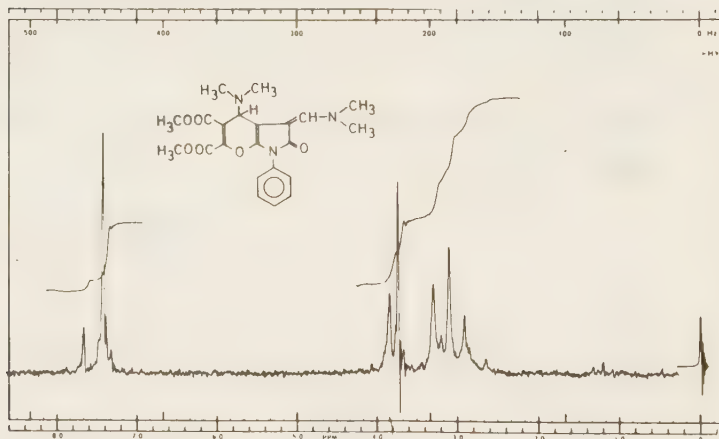
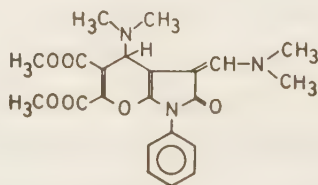


Abb. 15: NMR-Spektrum von 101 in CDCl_3

Das Massenspektrum mit einem Molekülionenpeak von $m/e = 427$ und die CHN-Analyse stützen die Formulierung 101.



101

Das UV-Spektrum von 101 (in Methanol) läßt Maxima bei 232 und 356 nm erkennen (siehe Abb. 16).

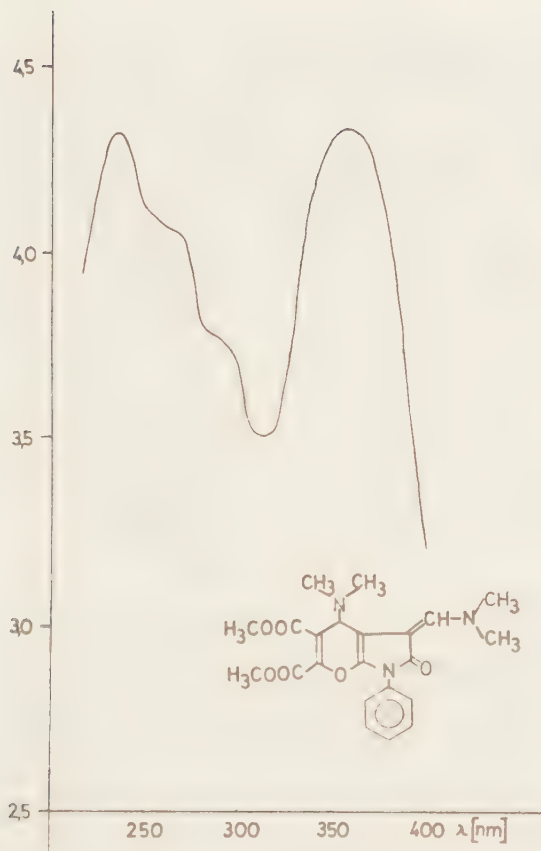
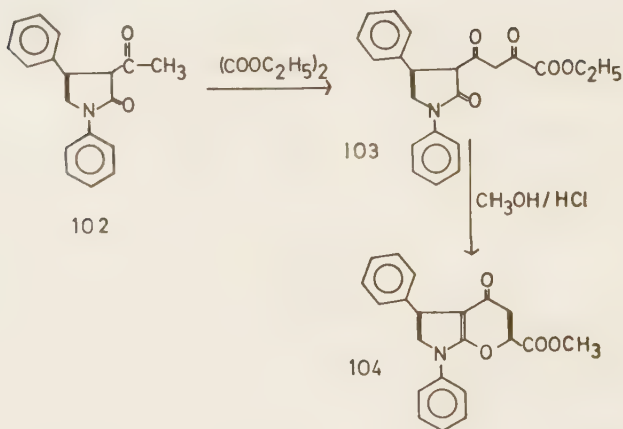


Abb. 16: UV-Spektrum von 101 in Methanol

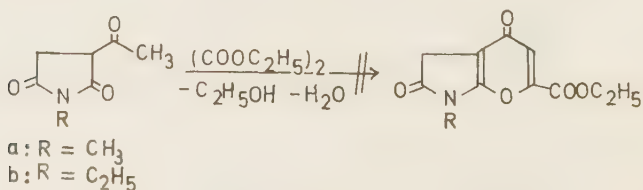
c. Versuche zur Darstellung von 4-Pyrone [2,3:b]pyrrolin-5-one

Fiden und Dobinsky ¹⁾ erhielten durch Esterkondensation von 1,3-Diphenyl-4-acetyl-pyrrolon-(5) (102) mit Oxalsäure-diäthylester und anschließendem Ringschluß von 103

das 4-Pyrono-[2,3:b]pyrrol 104 .

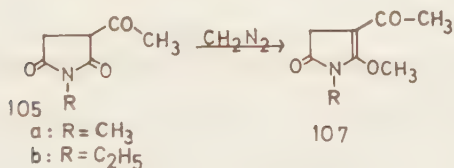


Als Ausgangssubstanz zur Synthese von 4-Pyrono[2,3:b]pyrrol-5-on schien mir das 1-Äthyl-3-acetylsuccinimid 105 b geeignet zu sein, das in guten Ausbeuten aus Acetessigester und 1-Chlor-N-äthylacetamid hergestellt werden kann ³⁴⁾. Trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen gelang mir jedoch die Oxalesterkondensation nicht. Es entstand stets eine zu große Zahl von Reaktionsprodukten, deren Auftrennung nicht gelang.



6.1. Darstellung von 1-Äthyl-2-methoxy-3-acetylpyrrolon-(5)
und 1-Methyl-2-methoxy-3-acetylpyrrolon-(5) durch Methy-
lierung von 1-Äthyl-3-acetylpyrrolidin-(2,5)-dion und
1-Methyl-3-acetylpyrrolidin-(2,5)-dion

Zur Darstellung des geplanten Pyronopyrrolinons 106 schien es mir aussichtsreicher zu sein, die Esterkondensation mit dem Acetyl-enoläther 107 zu versuchen.



Zur Synthese von 107 setzte ich 105b mit Diazomethan um, und erhielt, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigte, ein Gemisch von zwei Substanzen. Das Gemisch ließ sich mit Hilfe einer Kieselgel-Säule auftrennen. Die beiden so erhaltenen, farblosen Verbindungen 107b und 108 besitzen die gleiche Summenformel. Ihre IR-Spektren sind im Carbonyl- und Fingerprintbereich bis auf eine intensive Bande bei 1380 cm^{-1} ($\text{CH}_3\text{-CO-}$) praktisch gleich. Auch die NMR-Spektren (in CDCl_3) sind ähnlich; das im Spektrum von 107b auftretende Signal bei 2,57 ppm stimmt mit dem der Acetylgruppe vom Spektrum von 105b überein.

<u>NMR 107 b</u> : $=N-C_2H_5$	1,2 ppm (t, 3H)	3,63 ppm (q, 2H)
$-CO-CH_3$	2,57 ppm (s, 3H)	
$=CH_2$	3,2 ppm (s, 2H)	
$-OCH_3$	3,83 ppm (s, 3H)	

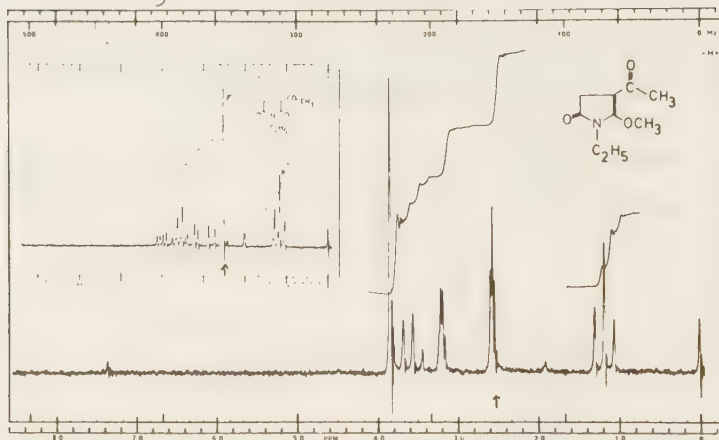


Abb. 17: NMR-Spektrum von 107 b in $CDCl_3$

<u>NMR 108</u> : $=N-C_2H_5$	1,1 ppm (t, 3H)	3,57 ppm (q, 2H)
$-CH_3$	2,0 ppm (s, 3H)	
$=CH_2$	3,17 ppm (s, 2H)	
$-OCH_3$	3,87 ppm (s, 3H)	

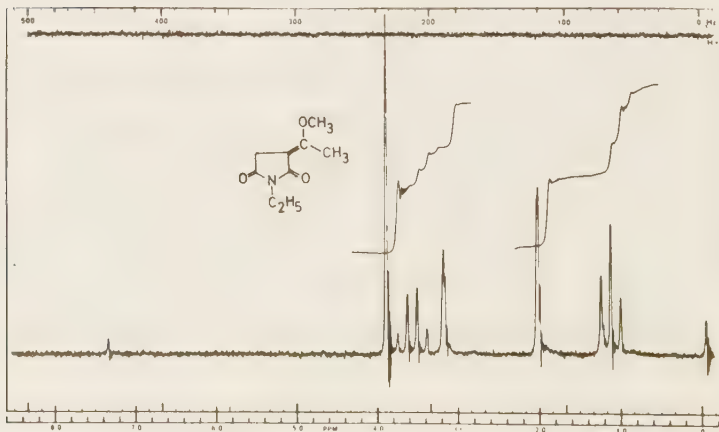
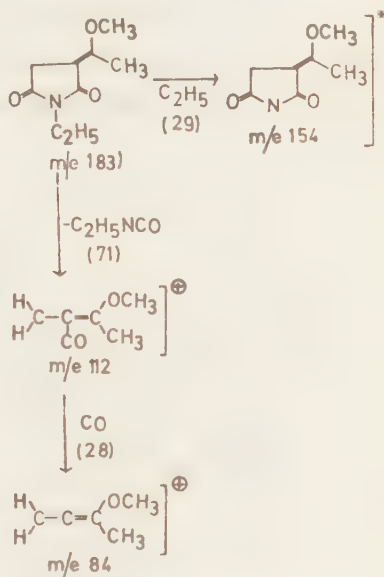
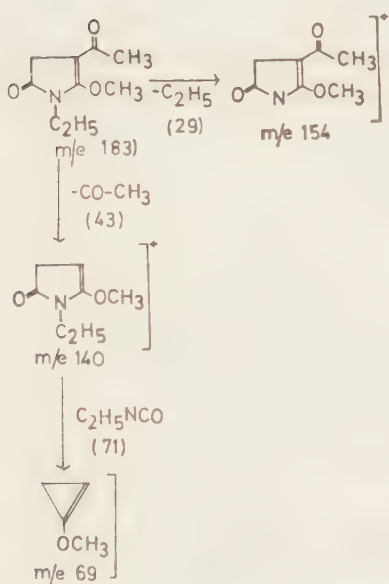
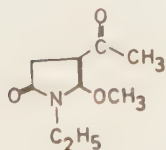


Abb. 18: NMR-Spektrum von 108 in $CDCl_3$

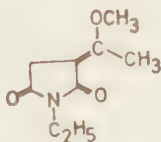
Die Massenspektren von 107b und 108 zeigen die auch von anderen Verbindungen bei Succinimiden beschriebenen Fragmentierungen^{26, 27};



Aufgrund dieser Ergebnisse habe ich diese Verbindungen als Enoläther 107b und 108 formuliert:

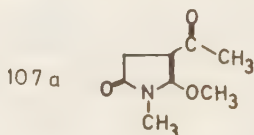


107 b

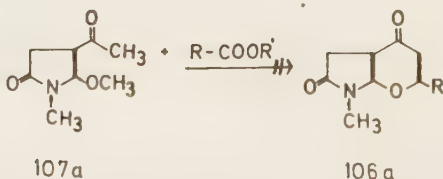


108

Bei der Methylierung des 1-Methyl-3-acetylsuccinimids (105a) mit Diazomethan entstand nur ein Produkt. Der Summenformel nach war wiederum ein Monomethyl-Derivat entstanden; das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt neben dem N-Methyl-Signal bei 3,06 ppm die gleichen Signale wie Substanz 107b. Es kann deshalb folgende Struktur angenommen werden.



6.2. Esterkondensation von 1-Methyl-2-methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on(107a) zur Darstellung von 6-substituierten 1-Methyl-4-pyrono [2,3:b]-pyrrolin-2-onen



Zur Darstellung von Pyrono-pyrrolinonen setzte ich mit Oxalsäurediäthylester um und erhielt eine gelbe, kristalline Substanz, die eine positive Fe(III)Cl_3 -Reaktion zeigte. Im IR-Spektrum sind Absorptionen bei 3470, 3050, 1720 und 1680 cm^{-1} zu sehen, die als -OH- und C-H-Valenz, 2-Pyrrolin-carbonyl-, und Acetyl-carbonylbanden zu deuten sind. Eine Esterbande (bei 1750 cm^{-1})

fehlt. Im NMR-Spektrum (in DMSO- d_6) fehlen Äthylsignale. Demnach sollten beide Oxalestergruppen reagiert haben. Bei 3,06 ppm (s) und 3,82 ppm (s) sind die $-NCH_3$ und $-OCH_3$ -Gruppe zu erkennen. Dazu kommt ein Signal bei 6,77 ppm (s), das ein Vinyl-Proton anzeigt, sowie eine breite Bande bei 10,0 ppm für ein enolisiertes Proton.

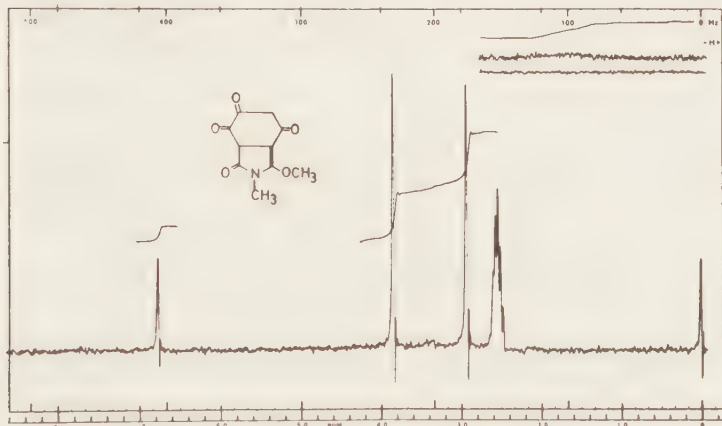
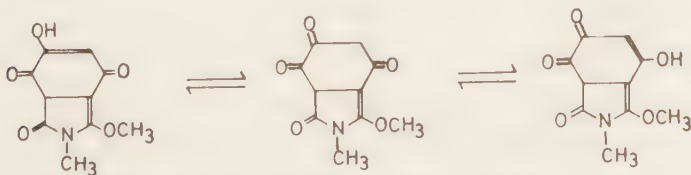


Abb. 19: NMR-Spektrum von 109 in DMSO- d_6

Demnach ist anzunehmen, daß ein Cyclohexan-3,5,6-trion- $-[2,3:c]-2$ -pyrrolin-7-on(109) entstanden war.



109

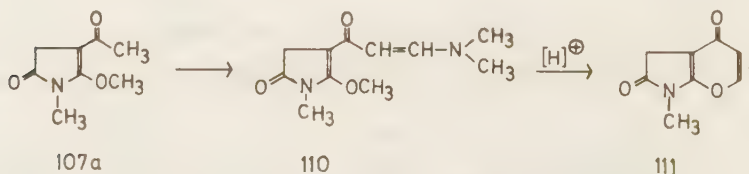
Gestützt wird diese Formulierung durch das Massenspektrum ($m/e = 223$).

Um eine doppelte Esterkondensation zu vermeiden, und um die Reaktionsfähigkeit von 107a zu testen, versuchte ich bei gleichen Reaktionsbedingungen eine Kondensation mit Benzoessäuremethylester. Trotz der Variation von Lösungsmittel, Temperatur und Reaktionszeit ließ sich nur die Ausgangssubstanz zurückgewinnen.

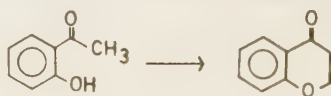
Auch eine Kondensation von 107a mit Kohlensäurediäthylester gelang nicht.

6.3. Reaktionsversuche von 1-Methyl-2-methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on mit Dimethylformamid-dimethylacetal und Bis-dimethylamin-tert.-butyloxymethan

Ich versuchte nun, den Enoläther 107a mit Formamidacetal oder dem Ester-aminal 68d zum Enaminoketon 110 umzusetzen, um diese Verbindung dann in saurer Lösung in das Pyrrolino-pyron 111 überführen zu können.



Föhlisch ³⁵⁾ war ein vergleichbarer Ringschluß durch Umsetzung von 4-Hydroxyacetophenon mit Formamidacetal und anschließendes Erhitzen in verdünnter Schwefelsäure gelungen.



107a ließ sich jedoch nicht in dieser Weise umsetzen: bei höheren Reaktionstemperaturen erhielt ich teerartige Produkte, aus denen einheitliche Substanzen nicht isolierbar waren. Bei niedriger Temperatur unterblieb eine Reaktion.

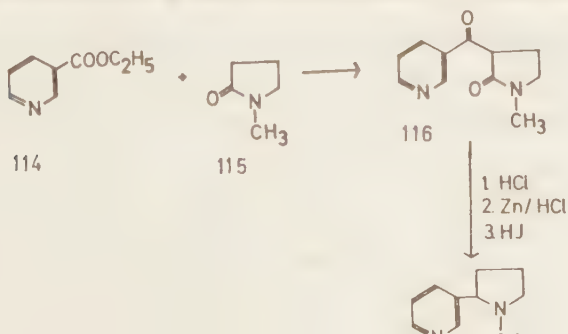
7. Darstellung von 1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono-pyrrolin-9-on

Pyrrolino-chromone sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Ich versuchte nun Verbindungen dieser Art unter Verwendung von Bernsteinsäureimiden herzustellen.

Acylierung von 1,3-Dimethyl-3-phenyl-succinimid

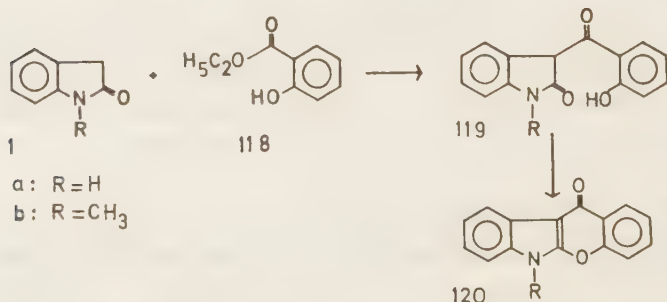
Zur Darstellung von Pyrono-pyrrolinonen benutzte ich als Ausgangssubstanz 1,3-Dimethyl-3-phenyl-succinimid⁽⁶²⁾, eine Verbindung, die, wie erwähnt, als Antiepilepticum (= Mesuximid) von Bedeutung ist.

Späth und Bretschneider³⁶⁾ hatten zur Synthese des Nicotins¹¹⁷ N-Methyl-pyrrolidon¹¹⁵ mit Nicotinsäureäthylester¹¹⁴ in Anwesenheit von Natriumäthanolat umgesetzt und 2-(β-Pyridoyl)-N-methyl-pyrrolidon¹¹⁶ erhalten.



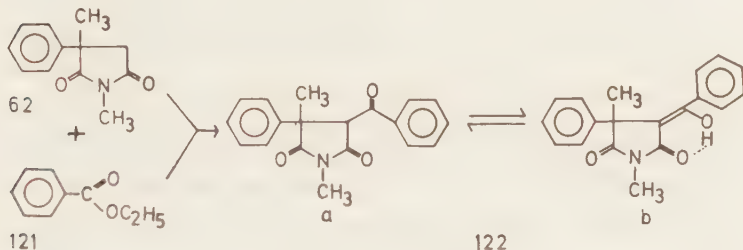
Ich versuchte, unter den von Späth angegebenen Bedingungen sowie mit Hilfe von Kalium-tert.-butylat in verschiedenen Lösungsmitteln (THF, Dioxan, Xylol) 62 mit Benzoesäureester zu kondensieren, erhielt jedoch nur die Ausgangssubstanz zurück.

Eiden und Dobinsky³⁷⁾ gelang die Kondensation von Oxindol (1a) bzw. N-Methyloxindol (1b) mit dem Salicylsäureäthylester (118) unter Verwendung von NaH als Base und Xylol als Lösungsmittel. Sie erhielten so die 3-(2-Hydroxy-benzoyl)-oxindole 119a bzw. b, die sich in saurer Lösung zu den Chromono-[2,3:b]-indolen 120a und b cyclisieren ließen.



Bei der Umsetzung von 62 mit Benzoesäureäthylester 121 und NaH in abs. Xylol erhielt ich in sehr geringer Ausbeute (etwa 1 %) eine hellgelbe, kristalline Sub-

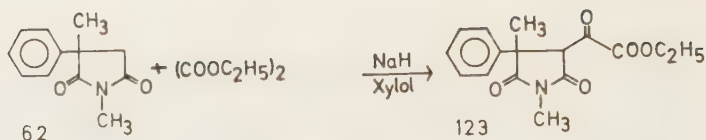
stanz, die eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigte, und deren Spektren zur Formel 122 paßten.



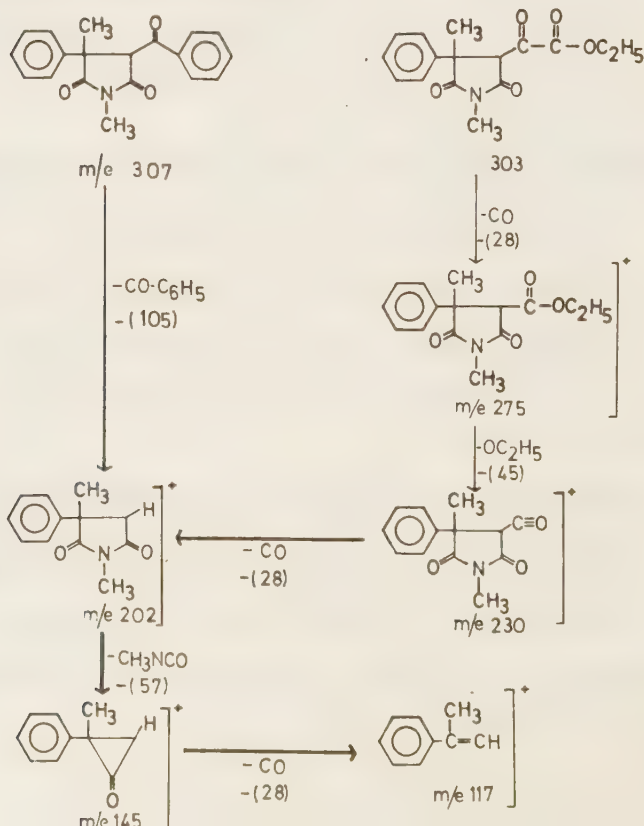
Während im IR-Spektrum von 62 zwei Carbonylbanden bei 1780 und 1700 cm^{-1} zu beobachten sind, zeigt das Spektrum von 122 im Carbonylbereich Banden bei 1750 und 1660 cm^{-1} . Das spricht für die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung (s. 122 b).

Dem NMR-Spektrum (CDCl_3) nach liegt 122 in Chloroform zu etwa 50 % enolisiert vor. Das OH-Proton wird bei 12,66 ppm, das Dicarboxylmethyl-Proton bei 3,20 ppm registriert. Außerdem zeigt das Spektrum 2 Singulets bei 1,58 ppm ($-\text{CH}_3$) und bei 3,10 ppm ($n-\text{CH}_3$) und für die 10 aromatischen Protonen ein Multiplett zwischen 7,1 bis 7,8 ppm.

Mesuximid setzte sich auch mit Oxalsäurediäthylester/ NaH zu 123 um; wiederum jedoch in sehr schlechter Ausbeute. Für die schwach-gelbe, kristalline Substanz ließ sich als Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ ermitteln; die Spektren passen zu einer einfachen Esterkondensation unter Bildung des Oxalylesters 123.

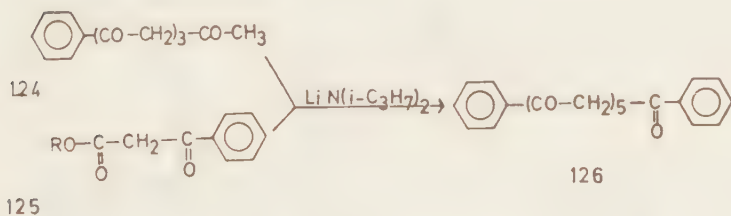


Im IR-Spektrum sind die beiden Imidcarbonylbanden bei 1760 und 1660 cm^{-1} und bei 1740 cm^{-1} eine Esterbande zu erkennen. Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt bei $\delta = 0,8 - 1,1$ und $3,8 - 4,1$ ppm die Äthylgruppe an, bei 1,93 ppm (s) die CH_3 -Gruppe in 4-Stellung, bei 3,13 ppm (s) die N-CH_3 -Gruppe, und bei 7,33 ppm ein Singulett für 5 aromatische Protonen. Die Massenspektren von 122 und 123 zeigen folgende Bruchstücke:

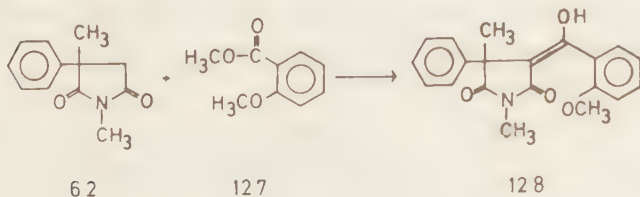


Bei der Kondensation von 62 mit o-Methoxybenzoesäuremethylester(127) und NaH/Xylol konnte ich jedoch nur o-Methoxybenzoesäure isolieren.

Nach Untersuchungen von Harris ³⁸⁾ kann man β -Polycarbonylverbindungen z. B. 124 mit β -Ketoestern z. B. 125, und Lithiumdiisopropylamid als Base in wasserfreiem THF bei Temperaturen unter 0 °C kondensieren.



Dadurch angeregt, setzte ich 62 mit o-Methoxybenzoesäuremethylester unter den von Harris angegebenen Reaktionsbedingungen um. Ich erhielt nach dem Aufarbeiten eine farblose, kristalline Substanz, deren Elementaranalysen und Spektren gut mit der Struktur 128 übereinstimmten.



IR-Spektrum: 2850 cm^{-1} (Aryläther-CH-Valenzschwingung), 1740 und 1635 cm^{-1} (Carbonylimid-Banden), 1660 cm^{-1} (Benzoylcarbonyl-Bande).

NMR-Spektrum (CDCl_3): $\delta = 1,46\text{ ppm}$ (s, CH_3), $3,16\text{ ppm}$ (s, N-CH_3), $3,56\text{ ppm}$ (s, Ar-O-CH_3), $6,6 - 7,6\text{ ppm}$ (m, $9\text{H}_{\text{arom.}}$) und $11,89\text{ ppm}$ (s, 1 OH).

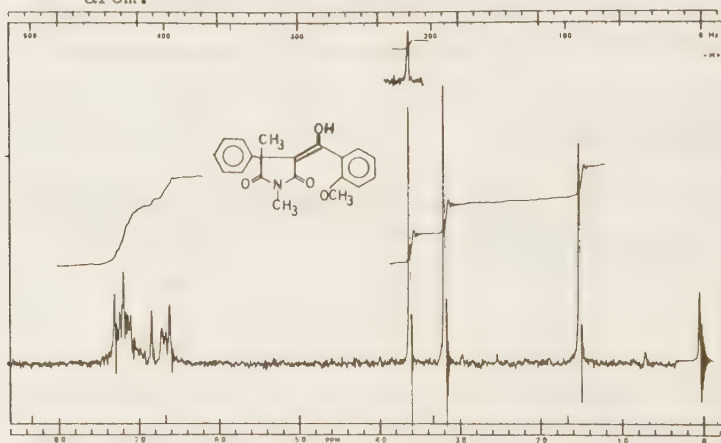
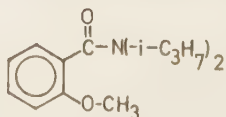


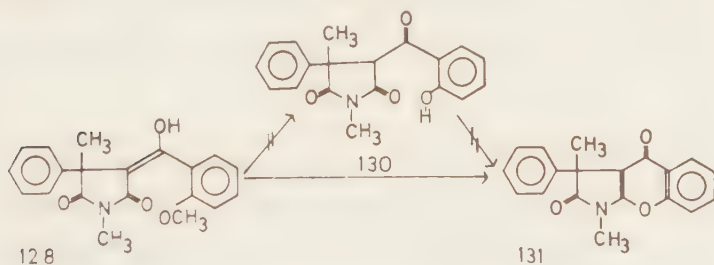
Abb. 20: NMR-Spektrum von 128 in CDCl_3

Neben 128 ließ sich eine farblose, kristalline Substanz isolieren, die den Analysen und Spektren nach als o-Methoxybenzoesäurediisopropylamid 129 zu formulieren war. Dies wurde durch Darstellung der Verbindung aus o-Methoxybenzoesäureester und Diisopropylamin bestätigt.

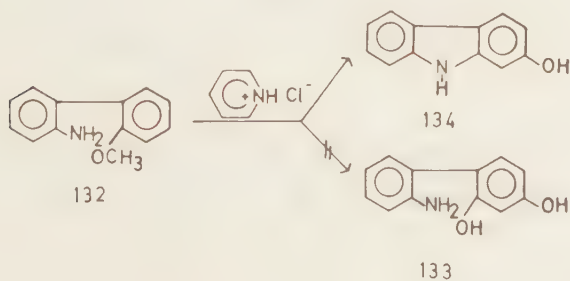


2. Ringschlußreaktionen zur Darstellung von 1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono-pyrrolin-9-on

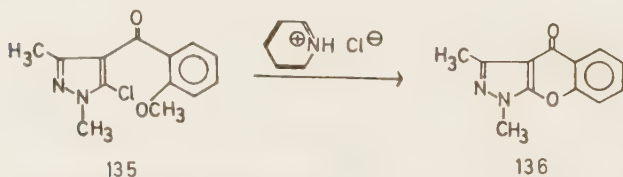
Ich versuchte nun die Ätherbindung in 128 zu spalten, um 130 zu erhalten und daraus durch anschließenden Ringschluß das Chromonopyrrolinon 131 zu synthetisieren. Versuche mit siedender Jodwasserstoffsäure- oder Bromwasserstoffsäure in Eisessig führten nicht zum gewünschten Ergebnis; ich erhielt die Ausgangssubstanzen zurück.



Prey³³⁾ hat die Verwendung von Pyridinhydrochlorid zur Spaltung von Äthern vorgeschlagen. Erdtmann⁴⁰⁾ gelang die Synthese des Carbazols 134 aus 132, durch Anwendung des Prey'schen Verfahrens; 133 wurde dabei nicht isoliert.



Nach Abschluß meiner Untersuchungen beschrieb Butler ⁴¹⁾ die Synthese eines Chromono-pyrazols 136 durch Verwendung von Pyridinhydrochlorid.



Ich erhielt nach mehrstündigem Erhitzen von 128 mit einem Überschuß Pyridinhydrochlorid eine farblose, kristalline Substanz, die den Spektren zufolge das Chromono-pyrrolinon 131 ist.

Im IR-Spektrum von 131 tritt im Bereich um 3000 cm^{-1} keine OH-Bande auf, eine Bande bei 1640 cm^{-1} läßt sich einer Pyroncarbonylgruppe zuordnen, eine Bande bei 1740 cm^{-1} der Amidcarbonylgruppe.

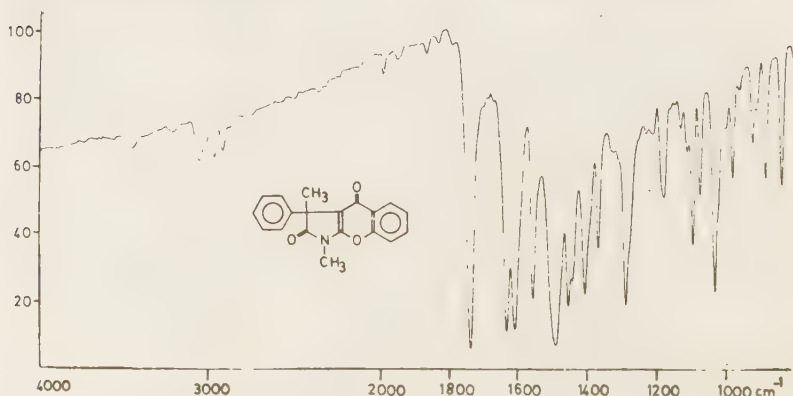


Abb. 21: IR-Spektrum von 131 in KBr

Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) zeigt für die CH_3 -Gruppe bei 2,00 und 3,33 ppm jeweils ein Singulett (1- und 3- CH_3). Die aromatischen Protonen werden durch zwei Multiplikts bei 7,2 - 7,8 und 8,2 - 8,4 ppm wiedergegeben, deren Intensitäten bei 8 : 1 liegen, wobei das Multiplikts bei 8,2 - 8,4 ppm dem aromatischen Protonen zuzuordnen ist, das der Carbonylgruppe benachbart ist.

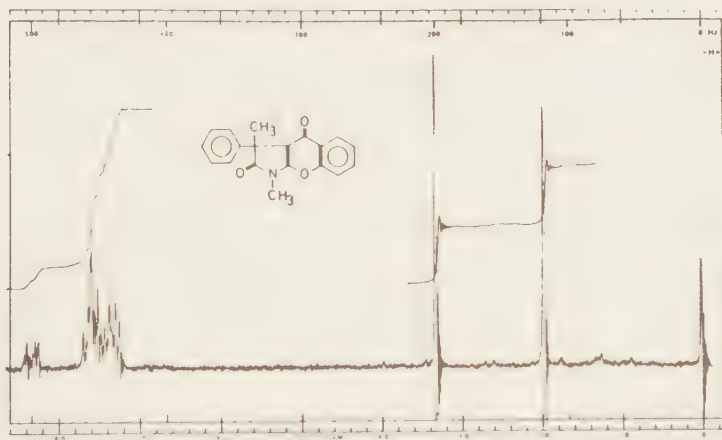


Abb. 22: NMR-Spektrum von 131 in CDCl_3

Das UV-Spektrum von 131 (Dioxan) zeigt Maxima bei $\lambda = 300$ und 210 nm. In saurer Lösung (H_2SO_4 50 %) tritt eine

deutliche bathochrome Verschiebung des langwelligen Maximums (300 → 335 nm) ein (siehe Abb. 23).

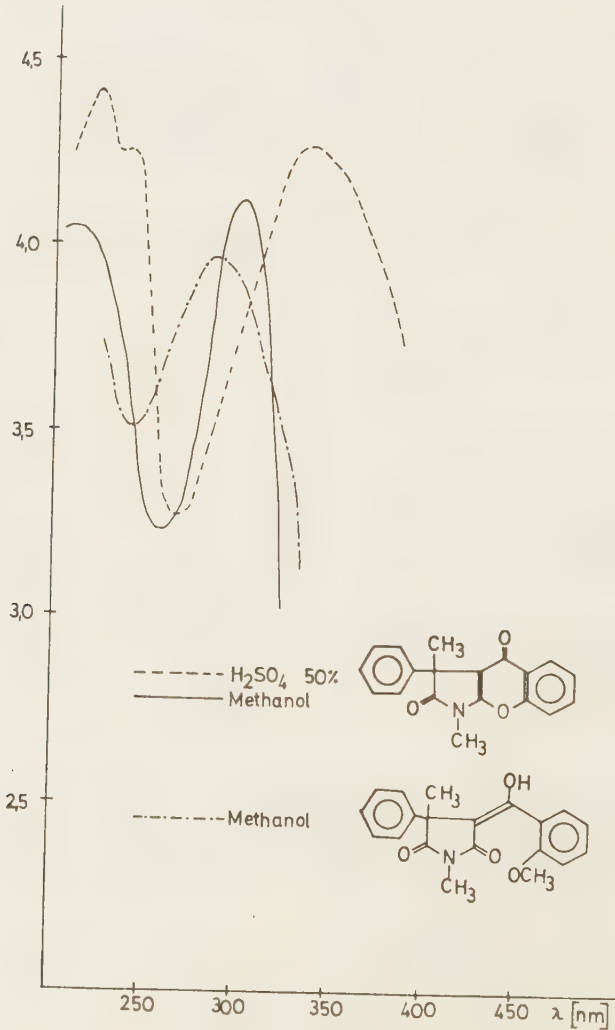
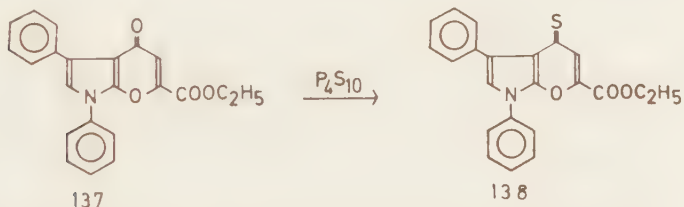


Abb. 23: UV-Spektrum von 128 und 131

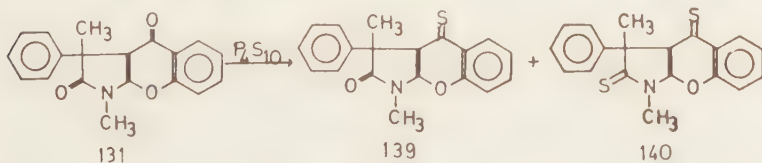
7.3. Reaktionen von 1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono- pyrrolin-9-on

Umsetzung des Chromono-pyrrolinons 131 mit Phosphor- pentasulfid

Die bei 4-Pyronen schon lange bekannte Überführung in 4-Thiopyrone durch Reaktion mit Tetraphosphor-decasulfid gelang auch beim 1,3-Diphenyl-6-carbäthoxy-4-pyrono[2,3:b]-pyrrol ¹⁾.



Ich erhielt beim Erhitzen von 131 mit Phosphorsulfid in Xylol ein orange-rotes, kristallines Produkt, dessen Analysen und Spektren zeigten, daß es sich um ein Gemisch aus 139 und 140 handelte.



Im Massenspektrum treten zwei Moleküllionenpeaks bei $m/e = 321 (= 139)$ und $337 (= 140)$ auf.

Im IR-Spektrum ist eine Carbonylamid-Bande bei 1740 cm^{-1} zu sehen.

Im NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) sind folgende Signale zu erkennen: $\delta = 2,2\text{ ppm}$ (3-CH_3), $3,67\text{ ppm}$ (N-CH_3), $1,91\text{ ppm}$

(3-CH₃) und 3,39 ppm (N-CH₃). Die zu tieferem Feld verschobenen Signale sind dem Dithion-Derivat 140 zuzuordnen. Substanz 139 liegt der Integration zufolge zu etwa 10 % vor.

Es gelang mir jedoch nach 15stündigem Erhitzen von 131 in wasserfreiem Xylol mit der zehnfachen Menge Phosphorsulfid das Dithion-Derivat 140 in Form roter Kristalle rein zu gewinnen.

Strukturbeweisend für 140 ist das Fehlen sowohl der Pyron-carbonyl- als auch der Carbonylamid-Absorption im IR-Spektrum.

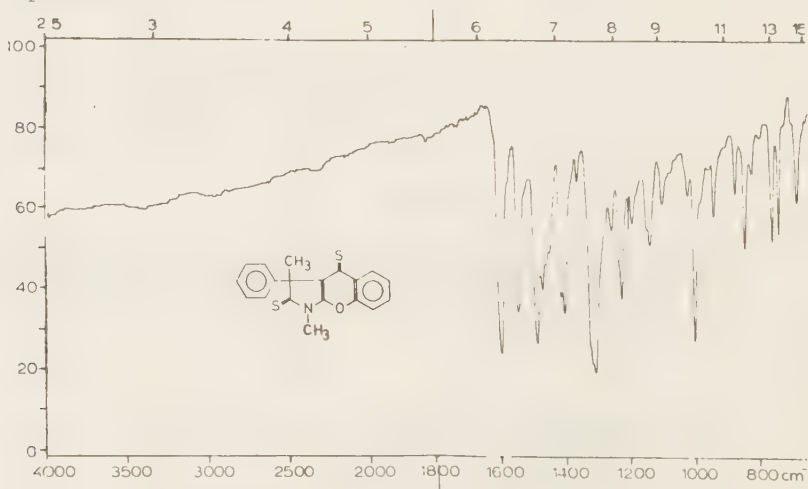
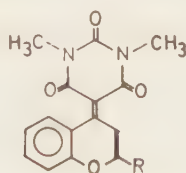


Abb. 24: IR-Spektrum von 140 in KBr

sowie die gegenüber der Ausgangssubstanz beobachtete bathochrome Verschiebung der Maxima im UV-Spektrum ($\lambda_{\text{max}} = 404 \text{ nm}$, 328 nm und 244 nm).

Umsetzung von 1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono [2,3:b]-
pyrrolin-9-on mit N,N'-Dimethylbarbitursäure

Woods ⁴²⁾ erhielt beim Erhitzen von Dimethylpyron und Malodinitril in Acetanhydrid ein 4-Dicyano-pyranylid-
Derivat; Eiden ^{43, 44, 45)} kondensierte ebenso 4-Pyrone
bzw. Chromone mit CH-aciden Verbindungen zu Pyranyliden
bzw. Chromenylidenverbindungen, z. B.: 141

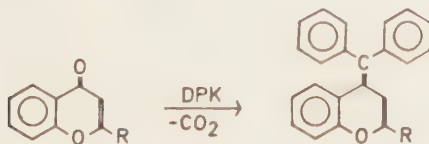


141

Nach der gleichen Methode versuchte ich 131 mit N,N'-
Dimethylbarbitursäure umzusetzen, erhielt jedoch nur
die Ausgangsstoffe zurück.

Umsetzung des Chromono-pyrrolinons 131 mit Diphenylketen

Eiden und Peglow ⁴⁶⁾ untersuchten die Reaktion von Chro-
monen mit Diphenylketen und erhielten 4-Diphenylmethylen-
chromone [143] .



142

143

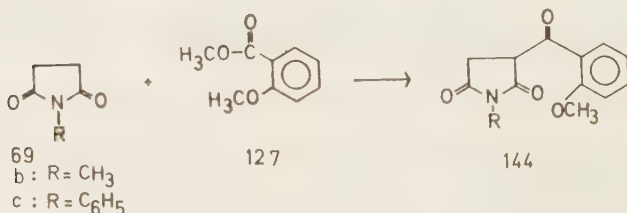
Es gelang mir jedoch nicht, 131 mit Diphenylketen umzusetzen - trotz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen (z. B. Erhitzen mit DPK ohne Lösungsmittel bei 160 °C oder Erhitzen in Anisol bis zu 220 °C).

8. Darstellung von Chromono-pyrrolin-9-on

8.1. Acylierung von Pyrrolidin-2,5-dion

Eine Esterkondensation von Pyrrolidin-2,5-dionen mit Salicylsäureester, o-Methoxybenzoesäureester, Oxalsäureester oder Benzoesäureester mit Na-methylat bzw. -äthylat sowie Natriumhydrid oder Kalium-tert.-butylat in verschiedenen Lösungsmitteln (THF, Benzol, Xylol, Toluol und Cyclohexan) und bei verschiedenen Temperaturen gelang nicht.

Erst bei Verwendung von Lithium-diisopropylamid als Base in wasserfreiem THF erhielt ich aus 69 b und o-Methoxybenzoesäuremethylester ein farbloses, kristallines Reaktionsprodukt 144 b.



Das Massenspektrum (m/e = 247), sowie das IR-Spektrum deuten darauf hin, daß das Benzoyl-Derivat 144 b entstanden ist.

Das NMR-Spektrum (in CDCl_3) bestätigt die Formel 144 b:

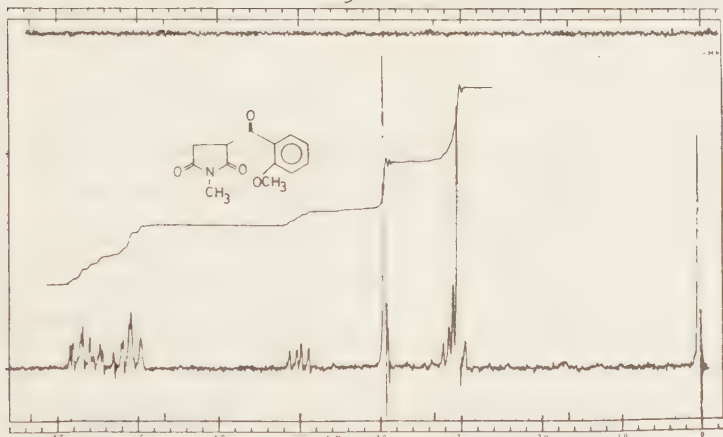


Abb. 25: NMR-Spektrum von 144 b in CDCl_3

Auch mit N-Phenylsuccinimid konnte ich farblose Kristalle isolieren, deren Summenformel ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$), NMR-Spektrum (in CDCl_3) und Massenspektrum ($m/e = 309$) die Formulierung 144 c stützen (siehe experimenteller Teil).

Nach Rathke⁴⁷⁾ ist es vorteilhafter, als Base an Stelle von Lithiumdiisopropylamid das Cyclohexylisopropylamid-Derivat zu verwenden, da sich mit diesem Reagens die Carbonsäureester nicht zu Carbonsäureamiden umsetzen. Tatsächlich entstand 129 nicht mehr, doch die Ausbeuten an 128, 144 b und c konnten nicht merklich gesteigert werden.

8.2. Ringschlußreaktionen zu Chromono-pyrrolin- 9-on-Derivaten

Wie bei der Synthese von 131 versuchte ich durch Erhitzen mit Pyridin-hydrochlorid die Ätherbindung in 144 b aufzuspalten und gleichzeitig den Pyronring zu schließen; dies gelang jedoch, trotz der Anwendung verschiedener Reaktionsbedingungen, auf diesem Wege nicht. Bei Temperaturen bis 170 °C zersetzte sich die Substanz. Nach längerem Erhitzen von 144 b in HBr/Eisessig konnte ich jedoch eine farblose Substanz isolieren, die keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigte.

Im IR-Spektrum fehlt eine -OH-Bande, bei 1640 und 1740 cm⁻¹ ist eine Pyron-carbonyl- sowie die Carbonyl-imid-Bande zu beobachten.

Im NMR-Spektrum sind Signale bei 3,33 ppm (s, N-CH₃), 3,60 ppm (s, =CH₂) und 7,3 - 8,5 ppm (m, 4H_{arom.}) zu erkennen.

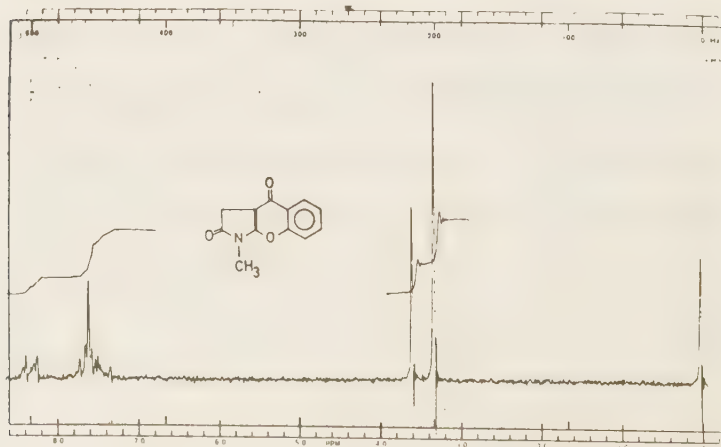


Abb. 26: NMR-Spektrum von 146 b in CDCl₃

Das UV-Spektrum von 146 b (in Methanol) zeigt Maxima bei 232 und 296 nm.

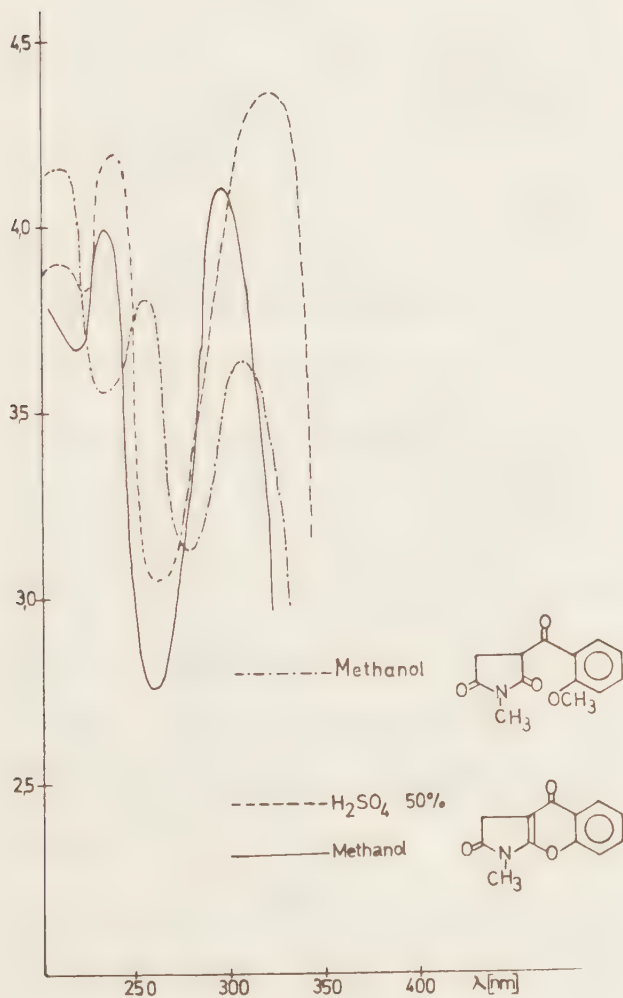
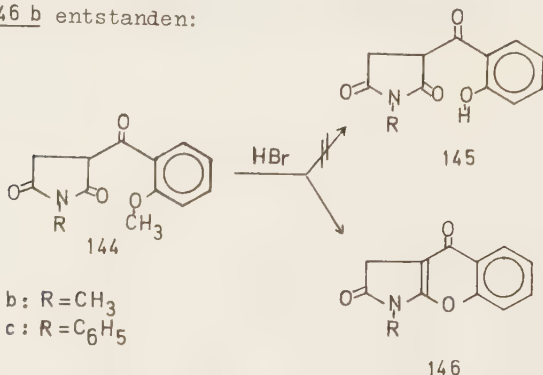
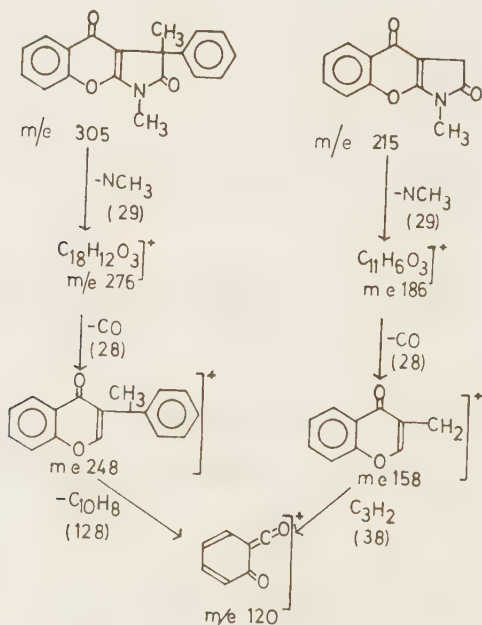


Abb. 27: UV-Spektrum von 144 b und 146 b

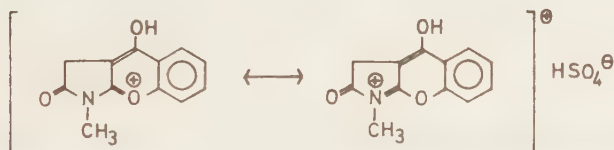
Auch CHN-Analysen und Massenspektrum ($m/e = 215$) nach ist 146 b entstanden:



131 und 146 b zeigen im Massenspektrum folgende Abbauprodukte:



Die in saurer Lösung (H_2SO_4 50 %) zu beobachtende bathochrome Verschiebung ($\lambda_{\text{max}} = 238$ und 320 nm) ist wiederum durch eine Salzbildung zu erklären.



In gleicher Weise wie 146 b ließ sich auch das N-Phenyl-chromono[2,3:b]pyrrolin-9-on 146 c darstellen.

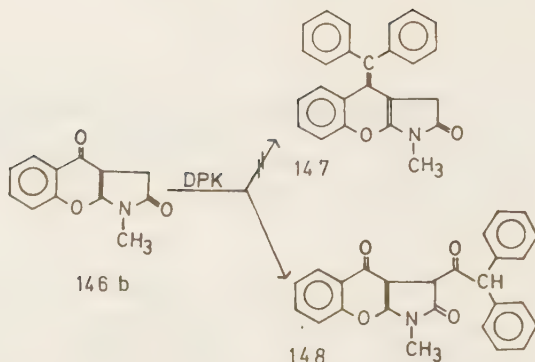
8.3. Reaktionen von Chromono-pyrrolin-9-on

Reaktion von 146 b mit Diphenylketen

Bei der Umsetzung von 146 b mit Diphenylketen (als Chinolin-Addukt) bei 170°C ohne Lösungsmittel entstand eine farblose Substanz, deren IR-Spektrum (Pyron-carbonyl-Bande bei 1620 cm^{-1}) die Bildung des erwarteten 4-Diphenyl-methylen-4-pyran-Derivats ⁴⁸⁾ 147 ausschließt.

Somit konnte die Bildung eines Diphenyl-acetyl-Derivats angenommen werden. C-Acylierungen von Carbonylverbindungen mit Diphenylketen sind u. a. von Isoshima ⁴⁹⁾ beschrieben worden.

Tatsächlich konnte ich als Hauptprodukt farblose Kristalle isolieren, deren Analysendaten zur Verbindung 148 passen.



Auch Massenspektrum ($m/e = 409$) und die CHN-Analyse sprechen für die Formulierung **148**. Im IR-Spektrum sind die Carbonylabsorptionsbanden durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zu höheren Wellenzahlen ($1680, 1700 \text{ cm}^{-1}$) verschoben. Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) erscheint ein Singulett für die N- CH_3 -Gruppe bei $3,40 \text{ ppm}$, ein Signal bei $6,89 \text{ ppm}$ ist dem Diphenylmethylproton zuzuordnen,

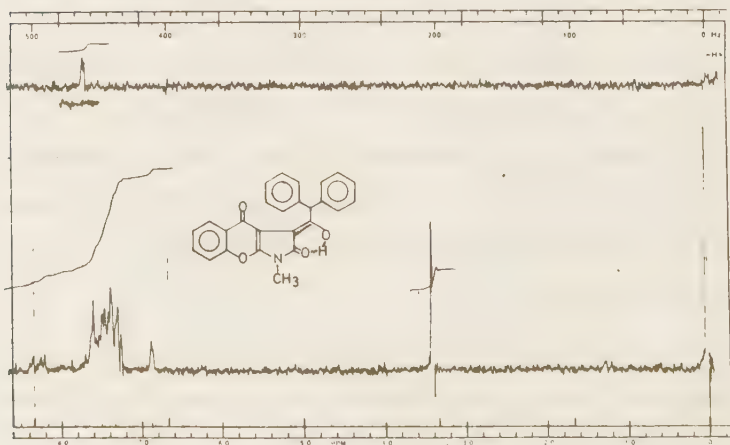
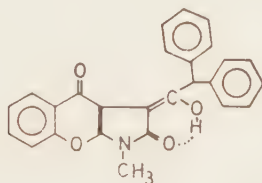


Abb. 28: NMR-Spektrum von **148** in CDCl_3

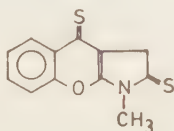
und das bei sehr tiefem Feld erscheinende Signal bei 16,03 ppm spricht für die Ausbildung einer Enol-Wasserstoffbrückenbindung 148a. Im Bereich von 7,2 - 8,4 ppm tritt ein Multiplett für 14 aromatische Protonen auf. Eine Formulierung nach 148a ist wahrscheinlich:



148a

Umsetzung von Chromono [2,3:b] pyrrolin-9-on(146b) mit Phosphorsulfid

Entsprechend der Bildung von 140 konnte ich bei der Umsetzung von 146b mit Phosphorsulfid eine rote, kristalline Substanz in schlechter Ausbeute isolieren, deren Massenspektrum einen Molekülionenpeak von $m/e = 231$ zeigte, und die demnach als Dithion 149 zu formulieren ist.

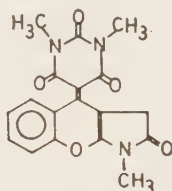


149

Umsetzung von N-Methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-9-on
mit N,N-Dimethylbarbitursäure

Im Gegensatz zum substituierten Chromono-pyrrolinon 131 ließ sich N-Methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-9-on (146b) mit N,N-Dimethylbarbitursäure umsetzen. Ich konnte nach achtstündiger Reaktionszeit orange-rote Kristalle isolieren, die aus Methanol umkristallisierbar waren.

Im IR-Spektrum ist eine zusätzliche Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} zu erkennen, die der Barbitursäure zuzuordnen ist ⁵⁰). Auch das Massenspektrum ($m/e = 353$) stimmt mit der Pyranylidenstruktur 150 überein.



150

Das UV-Spektrum (in Eisessig; siehe Abb. 29) des Kondensationsprodukts 150 läßt sich in der Lage der Hauptmaxima mit denen der entsprechenden Chromenylidenbarbitursäure ⁵⁰) vergleichen.

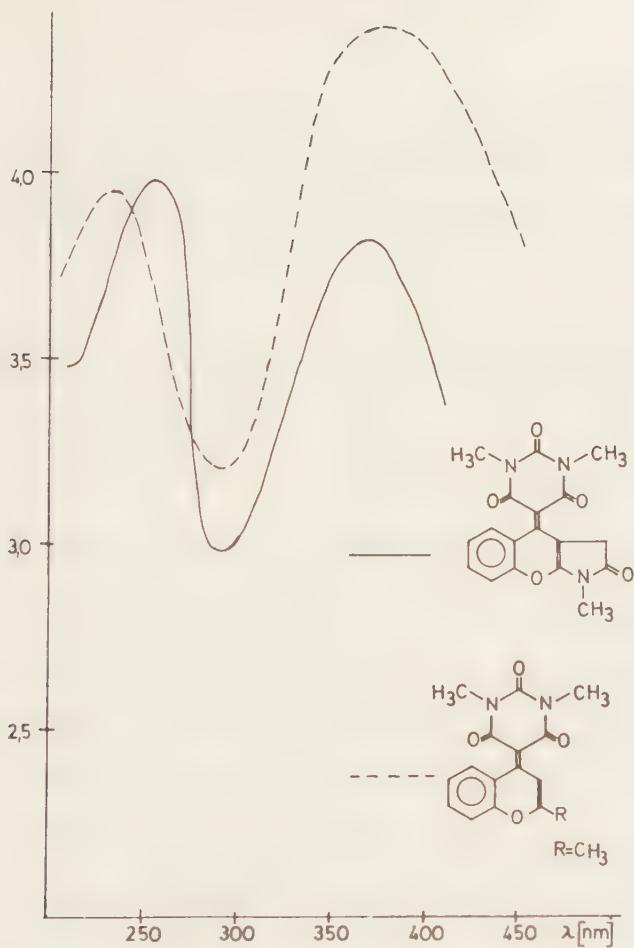
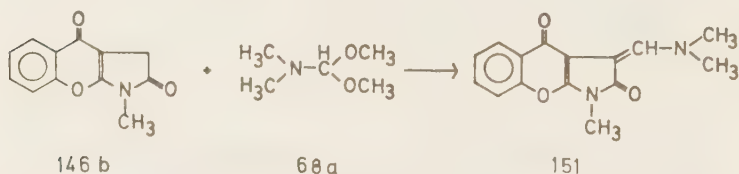


Abb. 29: UV-Spektrum von 150 in Eisessig

Umsetzung von N-Methyl-chromono[2,3:b]pyrrolin-9-on mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal

Ich erhitzte nun das Chromono-pyrrolinon 146 b mit N,N'-Dimethylformamid-dimethylacetal in wasserfreiem Xylol,

um das Enamin 151 zu erhalten. Bereits beim Abkühlen des Xylols fielen gelbe Kristalle aus, aus deren Analyse sowie dem Molekülionenpeak ($m/e = 270$) ersichtlich war, daß die gewünschte Reaktion eingetreten ist.

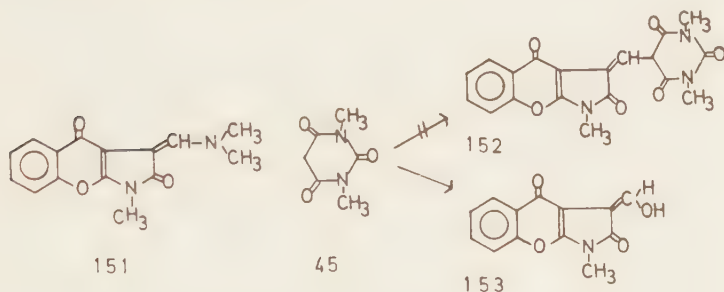


Im IR-Spektrum ist die Carbonyl-amid-Bande zu kleinerer Wellenzahl verschoben (1690 cm^{-1}). Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) gibt die N-Methylamid-Gruppe ein Signal bei 3,37 ppm, die Dimethylamin-Gruppe ein breites Signal bei 3,50 ppm. Die 4 aromatischen Protonen und das Methin-Proton erscheinen in einem Multiplett zwischen 7,3 und 8,4 ppm.

Umsetzung von 1-Dimethylaminomethylen-3-methylchromono[2,3:b]-pyrrolin-2-on mit N,N-Dimethylbarbitursäure

Nach dem Erhitzen von 151 mit einer äquimolaren Menge N,N-Dimethylbarbitursäure und Natriummethanolat in wasserfreiem Pyridin erhielt ich gelbe Kristalle, deren Analysen und Spektren zeigten, daß nicht das erwartete

1-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-pyrimidinyl-methylen)-
Derivat entstanden war 152 , sondern die 1-Hydroxy-
methylen-Verbindung 153 .



Im NMR-Spektrum (in CDCl_3) sind die Signale bei 3,40 ppm (s) und 7,33 ppm (s) der NCH_3 -Gruppe bzw. dem Methin-Proton zuzuordnen, 4 aromatische Protonen und die OH-Gruppe liefern ein Multipllett zwischen 7,5 - und 8,4 ppm und ein breites Signal bei 13,8 ppm (D_2O -Austausch).

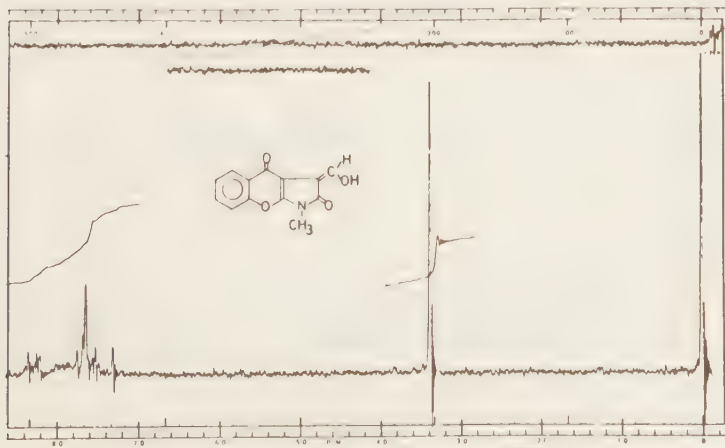


Abb. 30: NMR-Spektrum von 153 in CDCl_3

Das UV-Spektrum von 151 zeigt ein Absorptionsmaximum bei 356 nm ($\log \epsilon = 4,35$), das von 153 bei 334 nm ($\log \epsilon = 4,32$).

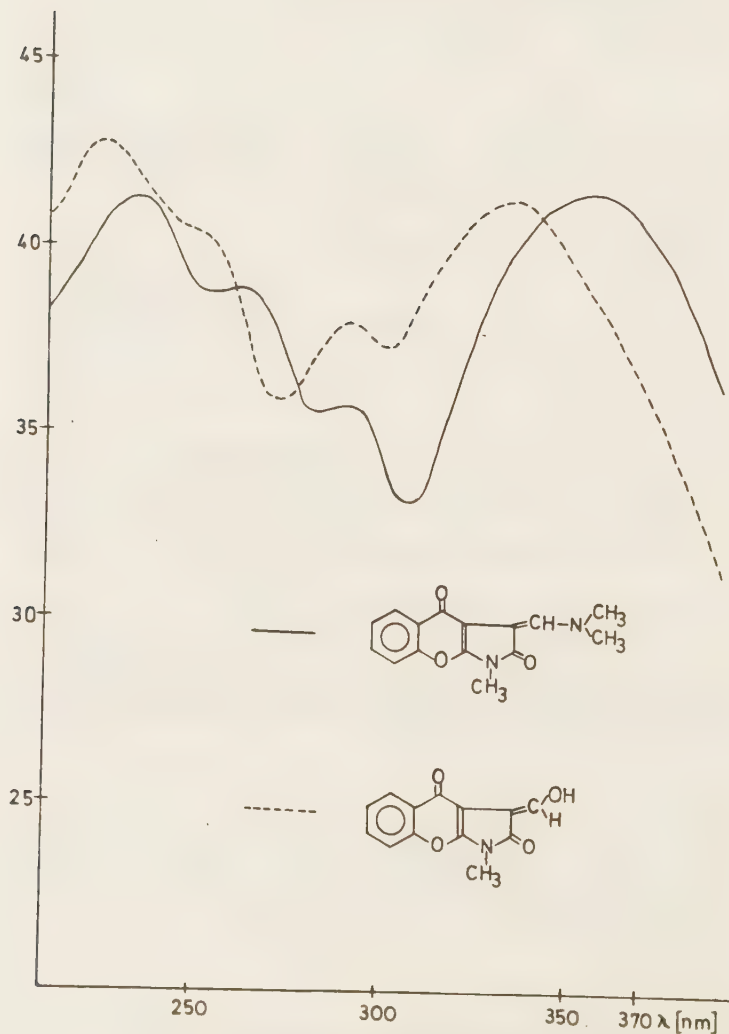


Abb. 31: UV-Spektrum von 151 und 153 in Methanol

NaH) und Lösungsmittel (THF, Dioxan, Xylol absol.) erhielt ich stets ein Substanzgemisch, dessen Auftrennung nicht gelang.

Ich erhitzte nun das getrocknete Reaktionsgemisch in HBr/Eisessig. Dabei erhielt ich farblose Kristalle, deren NMR-Spektrum und CHN-Analyse zeigten, daß ein Pyrrolo-bis-chromon nicht entstanden sein konnte.

Im NMR-Spektrum von 155 sind Singulettts bei 3,33 und 4,36 ppm der (NCH₃-Gruppen) und 4,11 ppm (Methylengruppe) zu beobachten. Die Signale bei 3,70 und 7,06 ppm sprechen für eine geringe Enolisierung 155 b. Acht aromatische Protonen werden durch ein Multipllett zwischen 7,7 und 8,6 ppm wiedergegeben.

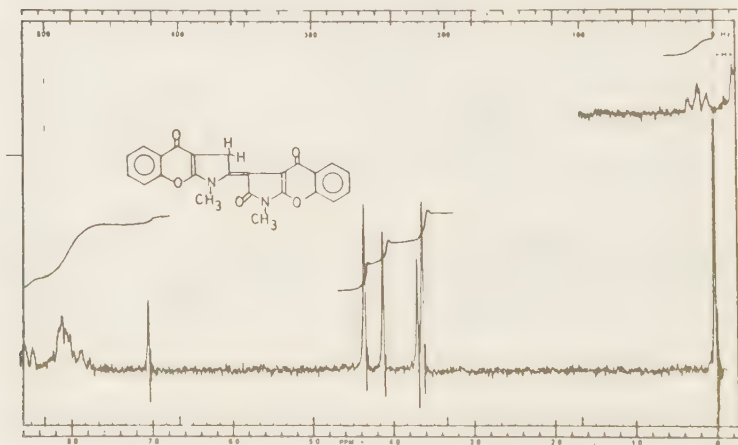
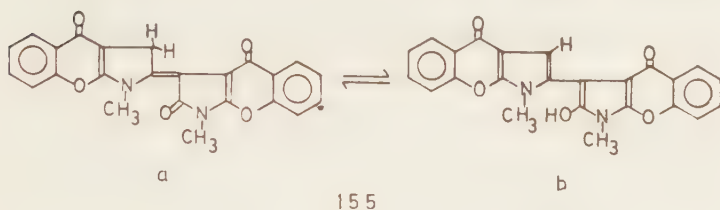


Abb. 32: NMR-Spektrum von 155 in CF₃COOD

Das Reaktionsprodukt ist demnach durch Kondensation von Chromono-pyrrolin-9-on-Molekülen entstanden:



Auch das Massenspektrum ($m/e = 412$) und die Elementaranalysen stimmen mit den errechneten Werten überein.

10. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Darstellung von 3-Acyl-pyrano [2,3:b] indolen 55b, 56 gelang über die Umsetzung von 3-Chlorcarbonyl-oxindol (52) mit Natriumsalzen CH-acider Verbindungen und anschließender Cyclisierung. Auf diesem Wege konnte auch das Tetrahydropyrimidino [6,5:d] 4H-pyrano [2,3:b] indol-2,4,6-trion (57) gewonnen werden sowie das 4H-Pyrano- [2,3:b 6,5:b] -bisindolon 58 . Versuche zur Synthese von Indolopyrano-1,5-benzodiazepinen blieben beim 3-Dimethylaminomethylen-4-oxindolyl-1,5-benzodiazepin 20 stecken.

Die aus Pyrrolidin-dione mit Esteraminal gewonnenen Dimethyl-aminomethylen-Derivate 69,73 ließen sich mit CH-aciden Verbindungen sowie Aminen unter Aminabgabe unter Bildung von 85 88 bzw. 96,98 umsetzen. Pyranringschluß des Dihydro-Derivats' 91 gelang nicht. Bei Umsetzung von 2-Methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on 107a mit Oxalsäureester entstand 2-Methoxy-3,5,6,7-tetraoxo-cyclohexan [c : 2,3]-dihydropyrrol (109)

Esterkondensation von Pyrrolidin-2,5-dionen mit 2-Methoxybenzoesäureester und Lithiumdiisopropylamid führte zu den 3-Acyl-Derivaten 128,144 , die sich nach Ätherspaltung in die Chromono [2,3:b] pyrrolinone überführen ließen.

Reaktionen der dargestellten Pyrono-pyrrole mit Perchlorsäure, Phosphor-V-sulfid, Dimethylbarbitursäure und Diphenylketen führten in einigen Fällen zu Salzen, Thiocarbonylverbindungen, Pyranyliden- bzw. Acyl-Derivaten.

Praktischer Teil

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	Seite
Allgemeine Angaben	95
Darstellung der Ausgangsverbindungen	96
Allgemeine Arbeitsvorschriften	97
Darstellung der beschriebenen Verbindungen	99
2-Phenyl-4 (1-methyl-oxindolyl-3) -1,5- benzodiazepin	99
2-Phenyl-4 (1-methyl-oxindolyl-3) 7-bzw. 8- nitro-1,5-benzodiazepin	100
2-Phenyl-3-dimethylaminomethylen-4(1-methyl- oxindolyl-3) 7-bzw. 8-nitro-1,5-benzodiazepin ..	101
3-Dimethylaminomethylen-oxindol	101
N-Methyl-3-dimethylaminomethylen-oxindol	102
Dimethylammonium-1,3-dimethyl-5 (oxindol-3- methylenyl) 2,4,6-trioxo-perhydropyrimidinid ...	103
1,3-Dimethyl-5(-oxindol-3-methylenyl)2,4,6-trioxo- perhydropyrimidin	103
1,3-Dimethyl-5(3-methyl-hexahydrooxindolyl) 2,4,6-trioxo-perhydropyrimidin	104
3-Methyl-oxindol	105
1-Methyl-3-chlorcarbonyl-2,3-dihydro-indol-2-on .	105

2,9-Dimethyl-3-carbäthoxy-4H-pyrano [2,3:b] - indol-4-on	106
2,9-Dimethyl-3-acetyl-4H-pyrano [2,3:b] indol-4-on	107
2-Phenyl-3-benzoyl-9-methyl-4H-pyrano[2,3:b]- indol-4-on	107
1,2,10-Trimethyl-tetrahydropyrimidino [6,5:d]- -4H-pyrano [2,3:b] indol-2,4,5-trion	108
5,7-Dimethyl-4H-pyrano [2,3:b - 6,5:b'] bis- indol-12-on	109
5,7-Dimethyl-12-hydroxy-pyrylium [2,3:b - 6,5:b']- -bis-indol-perchlorat	110
1,3-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylaminomethylen- pyrrolidin-2,5-dion	111
1-Phenyl-3-dimethylaminomethylen-pyrrolidin- 2,5-dion	111
1-Phenyl-3,4-bis-dimethylaminomethylen-pyrrolidin- 2,5-dion	112
3-Dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2,5-dion	113
1-Phenyl-3-methylen-pyrrolidin-2,5-dion	113
3,4-Dimethyl-1-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion	114
3-(Trimethyl-ammonium)-methyl-pyrrolidin-2,5- dion-jodid	115
3-Äthoxymethylen-pyrrolidin-2,5-dion	115

3-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxo-2-cyclohexyl-methylen)- pyrrolidin-2,5-dion	116
Bis- 2(5,5-dimethyl-1,3-dioxo-cyclohexyl)- methyl-pyrrolidin-2,5-dion	117
Dimethylammonium-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo- 5-pyrimidinyl-methylen) 2,5-dioxo-pyrrolidinid .	118
Dimethylammonium-1-methyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-2,5-dioxo- pyrrolidinid	118
Dimethylammonium-1-phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-2,5-dioxo- pyrrolidinid	119
Bis-dimethylammonium-3,4-bis(1,3-dimethyl-2,4,6- trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-2,5-dioxo- pyrrolidinid	120
3-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl- methylen)-pyrrolidin-2,5-dion	120
1-Methyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5- pyrimidinyl-methylen)-pyrrolidin-2,5-dion	121
3-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl- methylen)-1-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion	121
3,4-Bis(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl- methylen)-pyrrolidin-2,5-dion	122

3-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-pyrrolidin-2,5-dion	122
3-(4-Methoxy-anilino-methylen)pyrrolidin-2,5-dion ..	123
3-(Piperidino-methylen)pyrrolidin-2,5-dion	124
4-Dimethylamino-3-dimethylaminomethylen-5,6-dimethoxycarbonyl-1-phenyl-4H-pyrano [2,3:b]-pyrrolidin-2-on	125
1-Äthyl-2-methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on und 1-Äthyl-3-(methoxy-methyl)-methyliden-pyrrolidin-2,5-dion	126
1-Methyl-2-methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on	127
1-Methyl-2-methoxy-3,5,6,7-tetraoxo-cyclohexan [c] 2,3-dihydro-pyrrol	128
4-Benzoyl-1,3-dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion	129
4-Äthoxalyl-1,3-dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion	129
1,3-Dimethyl-3-phenyl-4-(o-methoxy-benzoyl)-pyrrolidin-2,5-dion	130
1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono[2,3:b] pyrrolin-2-on	130
1,3-Dimethyl-1-phenyl-benzo-4H-pyrano[2,3:b]-pyrrolin-2,4-dithion	131
1-Methyl-4-(o-methoxy-benzoyl) pyrrolidin-2,5-dion	132

1-Phenyl-4 (o-methoxy-benzoyl) pyrrolidin-2,5-dion	133
8-Methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-9-on	133
8-Phenyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-9-on	134
1-Diphenylacetyl-8-methyl-chromono [2,3:b]-pyrrolin-2,9-dion	134
1-Methyl-benzo-4H-pyrano-pyrrolin-2,4-dithion ..	135
3-Methyl-9- 2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-pyrimidinyliden-(5) -chromano [2,3:b] pyrrolin-2-on	136
1-Dimethylamino-methylen-3-methyl-chromono [2,3:b]-pyrrolin-2-on	137
1-Hydroxymethylen-3-methyl-chromono [2,3:b]-pyrrolin-2-on	138
1,1'-Oxalyl-bis (3-methyl-chromono [2,3:b]-pyrrolin-2-on)	138
3-(3-Methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-yliden)3-methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-on	139

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:	Linström-Gerät, nicht korrigiert (in °C).
UV-Spektren:	Zeiss-Photometer PM Q II in den angegebenen Lösungsmitteln.
IR-Spektren:	Perkin-Elmer Spektralphotometer 247, soweit nicht anders angegeben in KBr-Preßlingen.
NMR-Spektren:	Varian T 60 in den angegebenen Lösungs- mitteln, Tetramethylsilan als innerer Standard. Angabe der chemischen Ver- schiebung in ppm nach der δ -Skala.
Massenspektren:	Varian-Gerät CH 7.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz. Die Elementaranalysen wurden von der analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München sowie von der Firma I. Beetz, Kronach, angefertigt.

Darstellung der Ausgangsverbindungen

- Oxindol: Nach der von Abramovitch und Hey ⁵³⁾ angegebenen Vorschrift.
- N-Methyloxindol: Aus N-Methylchloracetanilid ⁵⁴⁾ nach einer Vorschrift von Kisteneva ⁵⁵⁾.
- Dimedon: Nach der von Kato ⁵⁶⁾ angegebenen Vorschrift.
- N,N-Dimethylbarbitursäure Wurde dankenswerterweise von der Firma Knoll zur Verfügung gestellt.
- Mesuximid: Wurde dankenswerterweise von der Firma Parke-Davis zur Verfügung gestellt.

I. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-Acylsuccinimiden

0,01 Mol des Succinimid-Derivats wurden zu einer Suspension der angegebenen Menge Natriumhydrid in 30 ml absolutem Xylol bzw. Dioxan gegeben. Nach Zugabe von 1 Tropfen Alkohol (dem Ester-Alkohol entsprechend) wurde 30 Minuten rückfließend erhitzt. Anschließend wurden 0,01 Mol des Esters langsam zugetropft. Nach achtstündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mehrmals mit Äther verrührt und abgesaugt. Das Natriumsalz wurde langsam in eisgekühlte 3n-H₂SO₄ gegeben und anschließend mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde nach mehrmaligem Waschen mit Wasser über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach Zugabe von einigen Tropfen Äthanol und Kühlung kristallisierte die Substanz aus; sie wurde aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

II. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-Acylsuccinimid-Derivaten

In einem Dreihalskolben wurde unter Feuchtigkeitsausschluß und unter trockenem N₂ durch eine Gummikappe 30 ml wasserfreies, frisch über eine Al₂O₃-Säule (Aktivitätsstufe I) filtriertes THF injiziert. Dann wurde das gut

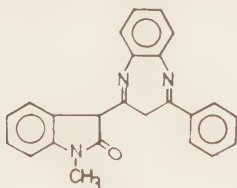
getrocknete Succinimid-Derivat (0,01 mol) zugegeben und auf -76°C abgekühlt. Nach Zugabe von 0,02 mol Lithiundiisopropylamid (= 21,4 ml der Suspension in 10 g Lithiumpropylamid in 100 ml n-Hexan) wurde 30 Min. bei der angegebenen Reaktionstemperatur gerührt. Dann wurde gut getrockneter und frisch destillierter o-Methoxybenzoesäuremethylester (0,01 mol) langsam zutropft. Nach weiteren 30 Min. wurde bei -78°C die Temperatur langsam auf $+60^{\circ}\text{C}$ erhöht und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde abgekühlt, abfiltriert, der Rückstand mit Äther gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Das Lithiumsalz wurde in kalte 3n-Schwefelsäure gegeben, es wurde mit Äther extrahiert und der Extrakt (zur Entfernung von o-subst. Benzoesäure) mit 5 proz. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Das nach dem Ansäuern ausfallende Produkt wurde mit Äther extrahiert und i. Vak. eingedampft. Die nach längerem Stehen entstandenen Kristalle wurden aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

III. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Dimethylammonium-Salzen

0,01 mol wurden mit 0,01 mol N,N-Dimethylbarbitursäure und 2,0 basischem Ionenaustauscher (stark basischer Ionenaustauscher III, Merck) in 50 ml Dioxan abs. unter

Einleiten von trockenem Stickstoff rückfließend erhitzt. Nach den angegebenen Reaktionszeiten wurde nach dem Abkühlen von den ausgefallenden Kristallen abfiltriert und aus den jeweiligen Lösungsmitteln umkristallisiert.

2-Phenyl-4- 1-methyl-oxindolyl(3) -1,5-benzodiazepin



12

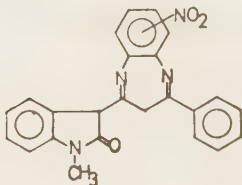
Die Ausbeute, dieser von Dobinsky ¹⁾ beschriebenen Substanz, konnte nach folgender Vorschrift von

8 % d. Th. auf 96 % erhöht werden:

2,93 g (0,01 mol) 1-Methyl-3-benzoylacetyloxindol und 1,08 g (0,01 mol) o-Phenylendiamin wurden in 30 ml Toluol und 3 ml Eisessig 5 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fiel ein gelber, flockiger Niederschlag aus, der aus Äthanol umkristallisiert wurde.

Schmp. ab 211 °C Zersetzung.

2-Phenyl-4 (1-methyl-oxindolyl-3-) 7-bzw. 8-nitro-
1,5-benzodiazepin



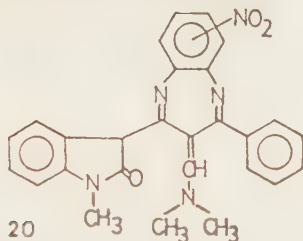
18

Nach der zur Herstellung von 12 angegebenen Vorschrift:
2,93 g (0,01 mol) 1-Methyl-3-benzoylacetyloxindol, 1,53 g
(0,01 mol) 4-Nitro-1,2-phenylendiamin, 30 ml Toluol, 3 ml
Eisessig. Reaktionszeit 14 h. Nach Abziehen des Lösungs-
mittels wird der trockene, dunkelrote Rückstand auf ei-
ne Trockensäule (Kieselgel Woelm, Aktivität III/30 mm)
gegeben und mit Essigsäureäthylester eluiert. Das Eluat
wurde bis zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus
Chloroform umkristallisiert. Rote Kristalle, Schmp.
294 °C, Ausb. 21 % (0,86 g).

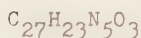


ber.: C 70,24 H 4,42 N 13,65 Mol.-Masse 410,4
gef.: C 70,11 H 4,30 N 13,01 410 (ms).

2-Phenyl-3-dimethylaminomethylen-4(1-methyl-oxindolyl-3)-
7-bzw. 8-nitro-1,5-benzodiazepin



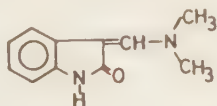
2,05 g (0,005 mol) 18 und 0,87 g (0,005 mol) N,N-Dimethylamino-t-butyloxymethan wurden in 20 ml Xylol abs. 3 h rückfließend erhitzt. Nach Ende der Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. 150 °C, Ausb. 27 % d. Th. (0,13 g).



ber.: C 69,67 H 4,98 N 15,04 Mol.-Masse 465,5

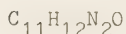
gef.: C 69,17 H 4,90 N 14,76 465 (ms)

3-Dimethylaminomethylen-oxindol



29a als auch 29b ließen sich durch Einwirken von N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal auf Oxindol bzw. N-Methyloxindol herstellen.

Aus 1,33 g (0,01 mol) Oxindol, 1,3 g (0,01 mol + 10 %
Überschuß) Amidacetal und 25 ml Xylol abs.. Reaktions-
zeit 3 h. Nach dem Abkühlen fielen hellgelbe Kristalle
aus. Umkristallisieren aus Methanol. Schmp. 201 °C,
Ausb. 71 % d. Th. (1,33 g).

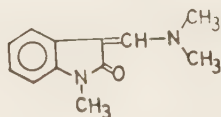


ber.: C 70,20 H 6,42 N 14,88 Mol.-Masse 188,2

gef.: C 70,12 H 6,43 N 14,55 188 (ms)

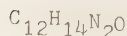
UV (Methanol): λ_{max} = 350, 276 nm (log ϵ = 4,33, 4,38).

N-Methyl-3-dimethylaminomethylen-oxindol



29 b

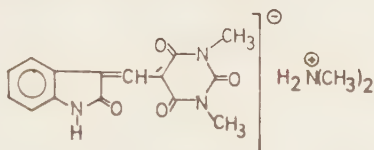
Aus 1,47 g (0,01 mol) N-Methyloxindol und 1,3 g (0,01 mol +
10 % Überschuß) Amidacetal, das langsam zugetropft wurde.
Nach 3stündigem Rühren und gleichzeitigem Abdestillieren
des entstehenden Alkohols wurden nach dem Abkühlen eini-
ge Tropfen Äthylalkohol zugegeben und über Nacht im Kühl-
schrank stehengelassen. Der entstandene Kristallbrei wur-
de abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Hellgelbe
Kristalle. Schmp. 165 °C, Ausb. 43 % d. Th. (0,86 g).



ber.: C 71,27 H 6,98 N 13,85 Mol.-Masse 202,2

gef.: C 70,15 H 6,66 N 13,41 202 (ms)

Dimethylammonium-1,3-dimethyl-5-(oxindol-3-methylenyl)-
2,4,6-trioxo-perhydropyrimidinid



46

Nach 2stündigem Erhitzen von 1,88 g (0,01 mol) 29a
 1,56 g (0,01 mol) N,N-Dimethylbarbitursäure und 2,09 g
 gut getrocknetem Ionenaustauscher III (stark basisch,
 Merck) in 30 ml Dioxan abs. im Stickstoffstrom fielen
 gelbe Kristalle aus, die aus Isopropanol umkristalli-
 siert wurden. Schmp. 316 °C, Ausb. 74 % d. Th. (2,54 g).

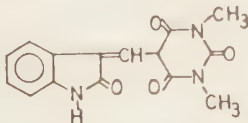
 $C_{17}H_{20}N_4O_4$

ber.: C 59,30 H 5,85 N 16,27 Mol.-Masse 344,4

gef.: C 59,01 H 5,63 N 14,09

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 400, 254 nm ($\log \epsilon$ = 4,25, 4,12).

1,3-Dimethyl-5(-oxindol-3-methylenyl)2,4,6-trioxo-
perhydropyrimidin

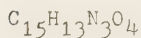


47

Nach dem Ansäuern einer wäßrigen Lösung von 1,72 g
 (0,005 mol) 46 mit 3n-H₂SO₄ fiel 47 analysenrein
 aus. Die gelben Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser

gewaschen und getrocknet. Schmp. 291 °C, Ausb. 84 % d.

Th. (1,25 g).

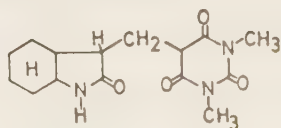


ber.: C 60,20 H 4,38 N 14,04 Mol.-Masse 299,2

gef.: C 59,87 H 4,10 N 14,11 299 (ms)

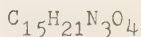
UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 420, 254 nm (log ϵ = 4,31, 3,82).

1,3-Dimethyl-5(3-methyl-hexahydrooxindolyl)2,4,6-
trioxo-perhydropyrimidin



48

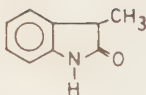
2,99 g (0,01 mol) 47 wurden in 30 ml Eisessig gelöst und 10% der zu hydrierenden Verbindung, Pt/C zugegeben. Unter Schütteln und Erwärmen wurde solange hydriert, bis die Lösung farblos war (ca. 15 h). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abgezogen. Der zähflüssige Rückstand kristallisierte sofort nach Zugabe von einigen Tropfen Äthanol. Umkristallisieren aus Äthanol. Farblose Kristalle, Schmp. 225 °C, Ausb. 87 % d.
Th. (2,67 g).



ber.: C 58,62 H 6,89 N 13,67 Mol.-Masse 307,3

gef.: C 58,07 H 6,61 N 13,70 307 (ms)

3-Methyl-oxindol



49

Hydrierverfahren wie bei der Darstellung von 48.

0,94 g (0,005 mol) 29a , 0,095 g Pt/C, 30 ml Eisessig.

Reaktionszeit 7 h. Umkristallisieren aus Äthanol ergab farblose Kristalle. Schmp. 105 °C, Ausb. 66 % d. Th.

(0,48 g).

C_9H_9NO

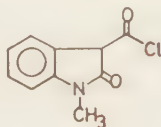
ber.: C 73,46 H 6,16 N 9,51 Mol.-Masse 147,1

gef.: C 72,93 H 6,08 N 9,38 147 (ms)

IR: 1680 cm^{-1} (C=O), 1600 cm^{-1} (C=C).

F

1-Methyl-3-chlorcarbonyl-2,3-dihydro-indol-2-on



52

7,35 g (0,05 mol) N-Methyloxindol und 1,09 g Tetramethylharnstoff wurden in Benzol abs. gelöst. Unter Feuchtheitsausschluß ($CaCl_2$ -Rohr) wurde trockenes Phosgen ($CaCl_2$ -Rohr) langsam eingeleitet, wobei zum Sieden erhitzt wur-

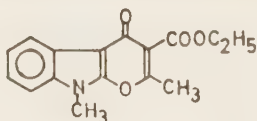
de. Nach 8 h Reaktionszeit wurde abfiltriert und am Rotavapor bis zur Trockne abgezogen. Der kristalline Rückstand wurde nach dem Erkalten dreimal mit wenig kaltem Aceton abs. gewaschen und i. Vak. bei 40 °C getrocknet. Farblose Kristalle, Schmp. 105 °C, Ausb.

54 % d. Th. (5,64 g).

209 (ms)

IR: 1750 cm^{-1} (C=O), 1660 cm^{-1} (-CO), 750 cm^{-1} (C-Cl).

2,9-Dimethyl-3-carbäthoxy-4H-pyrano[2,3:b]indol-4-on



55 a

Nach Verfahren III: Aus 2,09 g (0,01 mol) 52 und 1,52 g (0,01 mol) Natrium-acetessigester. Reaktionszeit 2 h, Reaktionstemp. 120 °C. Farblose Kristalle. Umkristallisiert aus Xylol, Schmp. 216 °C, Ausb. 68 % d. Th. (1,93 g).

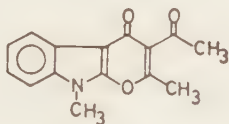
$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

ber.: C 67,36 H 5,30 N 4,91 Mol.-Masse 285,2

gef.: C 67,01 H 5,27 N 4,87 285 (ms)

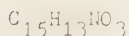
IR: 1730 cm^{-1} (Ester-CO), 1640 cm^{-1} (4-Pyron-CO).

2,9-Dimethyl-3-acetyl-4H-pyrano [2,3:b] indol-4-on



55 b

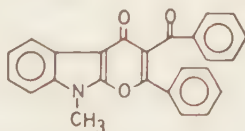
Nach Verfahren III. Aus 2,09 g (0,01 mol) 52 und 1,22 g (0,01 mol) Acetylaceton-natrium, Reaktionstemperatur 120 °C, Reaktionsdauer 1 h. Farblose Kristalle, umkristallisiert aus Äthanol, Schmp. 187 °C, Ausb. 51 % d. Th. (1,3 g).



ber.: C 70,58 H 5,13 N 5,48 Mol.-Masse 255,2

gef.: C 70,40 H 4,91 N 5,47 255 (ms)

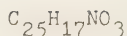
2-Phenyl-3-benzoyl-9-methyl-4H-pyrano [2,3:b] indol-4-on



56

Nach Verfahren III. Aus 2,09 g (0,01 mol) 52 und 2,46 g (0,01 mol) Dibenzoylmethan-natrium, Reaktionstemp.

120 °C, Reaktionsdauer 2 h. Farblose Kristalle, umkristallisiert aus Äthanol, Schmp. 251 °C, Ausb. 48 % d. Th. (1,8 g).

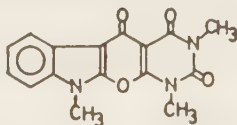


ber.: C 79,15 H 4,52 N 3,69 Mol.-Masse 379,3

gef.: C 78,91 H 4,48 N 3,67 379 (ms)

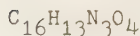
IR: 1670 cm^{-1} (C=O), 1630 cm^{-1} (4-Pyron-CO),
1600 cm^{-1} (C=C).

1,3,10-Trimethyl-tetrahydropyrimidino [6,5:d] 4H-
pyrano [2,3:b] indol-2,4,5-trion



57

Nach Verfahren III. Aus 2,09 g (0,01 mol) 52 und
1,78 g (0,01 mol) N,N-Dimethylbarbitursäure-natrium-
in 30 ml Xylol abs.. Nach einer Reaktionsdauer
von 4 h wurde nach dem Erkalten vom Niederschlag abfil-
triert, getrocknet und anschließend in Wasser digeriert.
Der dabei anfallende Rückstand wurde abfiltriert und aus
DMFA umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 343 °C,
Ausb. 16 % d. Th. (0,49 g).

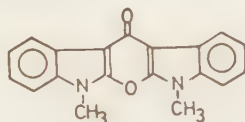


ber.: C 61,74 H 4,21 N 13,50 Mol.-Masse 311,2

gef.: C 60,88 H 4,20 N 13,54 311 (ms)

IR: 1720 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} (C=O), 1630 cm^{-1} (4-Pyron-CO),
1600 cm^{-1} (C=C).

5,7-Dimethyl-4H-pyrano [2,3:b - 6,5:b'] bis-indol-12-on



58

1,47 g (0,01 mol) N-Methyloxindol wurde zusammen mit 0,24 g (0,01 mol) NaH in 30 ml Xylol abs. 30 Min. rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen erfolgte Zugabe von 2,72 g (0,013 mol) 52. Nach 5 h Rühren bei 90 °C wurde vom Niederschlag abfiltriert, in 3n-HCl/Eis gegeben und mit Äther extrahiert. Nach Abziehen des Äthers entstand eine rotbraune Schmiere, aus deren methanolischer Lösung nach Einleiten von trockenem HCl-Gas farblose, schwerlösliche Kristalle ausfielen. Nach Umkristallisieren aus DMFA farblose Nadeln, Schmp. ab 320 °C (Zersetzung), Ausb. 37 % d. Th. (1,11 g).

$C_{19}H_{14}N_2O_2$

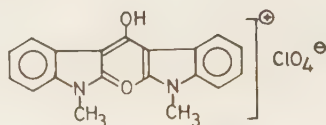
ber.: C 75,49 H 4,67 N 9,27 Mol.-Masse 302,2

gef.: C 75,44 H 4,37 N 8,99 302 (ms)

IR: 1620 cm^{-1} (Pyron-C=O), 1580 cm^{-1} (C=C)

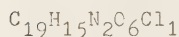
NMR (CF_3COOD): 4,13 (s, 3H), 7,5 - 8,5 (m, 8H_{arom.}) ppm.

5,7-Dimethyl-12-hydroxy-purvlium [2,3:b-6,5:b'] bis-indol-perchlorat



59

0,302 g (0,001 mol) 58 wurde in Essigsäure/Acetanhydrid (1 : 1) unter Erwärmen gelöst. Hierzu wurde eine 0,1-N-Lösung (20 ml) von Perchlorsäure in Essigsäure gegeben. Nach kurzer Zeit fielen hellgelbe Kristalle aus, die abgesaugt und erst mit Essigsäure und anschließend mit Äther gewaschen wurden. Hellgelbe Kristalle, Zersetzung ab 280 °C.



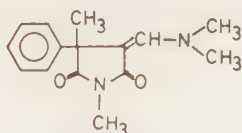
ber.: C 56,66 H 3,75 N 6,95 Cl 8,80

gef.: C 56,80 H 3,80 N 7,06 Cl 8,71

Mol.-Masse 402

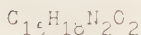
302 (ms).

1,3-Dimethyl-3-phenyl-4-dimethylaminomethylen-
pyrrolidin-2,5-dion



71

Aus 1,02 g (0,005 mol) 62 und 0,59 g (0,005 mol) N,N-dimethylformamid-dimethylacetal durch 12stündiges Rückflußerhitzen in 10 ml Xylol abs. bei 120 °C. Nach dem Abkühlen fielen hellgelbe Kristalle aus. Aus Äthanol schwach gelbliche Nadeln, Schmp. 147 °C, Ausb. 11 % d. Th. (0,14 g).

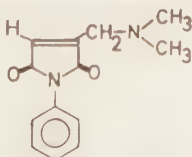


ber.: C 69,75 H 7,02 N 10,84 Mol.-Masse 258,3

gef.: C 68,95 H 6,89 N 10,41 258 (ms)

IR: 1740 und 1690 cm^{-1} (C=O), 1610 cm^{-1} (C=C).

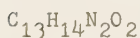
1-Phenyl-3-dimethylaminomethylen-pyrrolidin-2,5-dion



70c

2stündiges Erhitzen von 1,75 g (0,01 mol) N-Phenyl-succinimid und 1,74 g (0,01 mol) 68d bei 100 °C und gleichzeitiges Abdestillieren des entstehenden t-

Butanols führte zu einem in der Kälte erstarrenden Rückstand. Nach dem Lösen in heißem Äthanol fielen nach kurzer Zeit schwach gelbe Nadeln aus, Schmp. 156 °C.

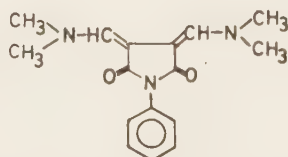


ber.: C 67,81 H 6,13 N 12,17 Mol.-Masse 230,2

gef.: C 67,50 H 6,33 N 12,21 230 (ms)

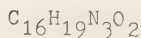
UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ = 307, 220 nm (log ϵ = 4,43, 3,79).

1-Phenyl-3,4-bis-dimethylaminomethylen-pyrrolidin-2,5-dion



73 c

Aus 1,75 g (0,01 mol) 69 c und 3,48 g (0,02 mol) 68 d wie bei der Herstellung von 70 c beschrieben. Gelbe Nadeln, Schmp. 201 °C. Umkristallisieren aus Äthanol. Ausb. 32 % (0,91 g).

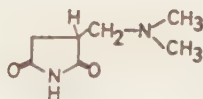


ber.: C 67,35 H 6,71 N 14,73 Mol.-Masse 285,3

gef.: C 67,39 H 6,23 N 14,60 285 (ms)

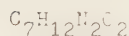
UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ = 361, 253 nm (log ϵ = 4,29, 4,38).

3-Dimethylaminomethyl-pyrrolidin-2,5-dion



76

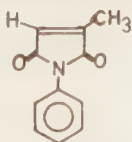
1,54 g (0,01 mol) 70a wurden mit 0,150 g Pt/Kohle (Merck) bei einer Temperatur $t = 40^{\circ}\text{C}$ 12 h in Eisessig hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abziehen des Lösungsmittels wurde die entstandene Schmiere durch Anreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle (Isopropanol), Schmp. 112°C , Ausb. 63 % (0,98 g).



ber.: C 53,84 H 7,74 N 17,94 Mol.-Masse 156,1

gef.: C 53,61 H 7,19 N 18,05 156 (ms)

1-Phenyl-3-methylen-pyrrolidin-2,5-dion



77

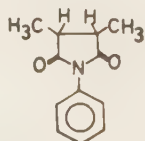
Analog 76 aus 1,15g (0,005 mol) 70c und 0,23 g Pt/C. (Merck). Reaktionsdauer 7 h. Reaktionstemperatur 22°C .

Farblose Kristalle (Isopropanol), Schmp. 66 °C, Ausb.
22 % (0,21 g).



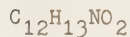
ber.: C 70,58 H 4,85 N 7,48 Mol.-Masse 187,1
gef.: C 69,87 H 4,57 N 7,34 187 (ms)

3,4-Dimethyl-1-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion



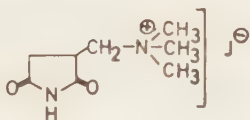
78

Analog 76 aus 1,43g (0,005 mol) 73c und 0,14g Pt/C
(Merck). Farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 90 °C,
Ausb. 67 % (0,68 g).



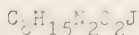
ber.: C 70,92 H 6,45 N 6,89 Mol.-Masse 203,2
gef.: C 70,00 H 6,58 N 6,61 203 (ms)

3-(Trimethyl-ammonium)-methyl-pyrrolidin-2,5-dion-jodid



79

Unter Eiskühlung langsame Zugabe von 1,42 g (0,01 mol) Methyljodid zu 1,56 g (0,01 mol) 76, das in wasserfreiem Aceton gelöst wurde. Die ausgefallenen, farblosen Kristalle wurden abgenutscht und mehrmals mit Aceton abs. gewaschen. Schmp.: Verkohlung ab 160 °C.

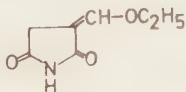


ber.: C 32,23 H 5,07 N 9,40 J 42,57

gef.: C 32,19 H 5,18 N 9,14 J 42,54

Mol.-Masse 298,1

3-Äthoxymethylen-pyrrolidin-2,5-dion



83

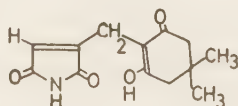
Nach 2stündigem Erhitzen von 1,54 g (0,01 mol) 70 a, 1,13 g (0,01 mol) Cyanessigsäureäthylester und 1,01 g (0,01 mol) Triäthylamin in 30 ml Pyridin abs. unter

Rückfluß wurde bis zur Trockne abgezogen. Das Pulver wurde unter Rühren in Eis/3n H₂SO₄ gegeben, der entstandene Niederschlag abgesaugt und aus Benzol umkristallisiert. Schwachgelbe Nadeln, Schmp. 144 °C, Ausb. 38 % (0,59 g).



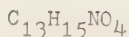
ber.: C 54,19 H 5,85 N 9,02 Mol.-Masse 155,1
gef.: C 54,27 H 5,91 N 8,98 155 (ms)

3-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxo-2-cyclohexyl-methylen)-
pyrrolidin-2,5-dion



85

Nach 3stündigem Erhitzen von 1,54 g (0,01 mol) 70a, 1,40 g (0,01 mol) Dimedon und 1,01 g (0,01 mol) Triäthylamin in 30 ml Pyridin abs. am Rückfluß wurde bis zur Trockne abgezogen. Der trockene Rückstand wurde langsam unter Rühren in Eis/3n H₂SO₄ gegeben. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und aus Dioxan umkristallisiert. Schwachgelbe Kristalle, Schmp. 238 °C, Ausb. 48 % (1,19 g).



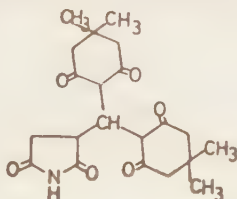
ber.: C 62,64 H 6,07 N 5,62 Mol.-Masse 249,2

gef.: C 62,31 H 6,17 N 5,60 249 (ms)

IR: 1740 cm^{-1} (CO-N), 1690 cm^{-1} (CO).

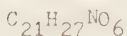
Bis- 2(5,5-dimethyl-1,3-dioxo-cyclohexyl) methyl-
pyrrolidin-2,5-dion

86



Die bei der Herstellung von 85 anfallende Mutterlauge (Dioxan) wurde abgezogen und in heißem Benzol gelöst.

Nach dem Abkühlen fielen farblose Kristalle aus, die aus Benzol mehrmals umkristallisiert wurden. Schmp. 207 °C, Ausb. 7 % (0,27 g).



ber.: C 64,77 H 6,99 N 3,59 Mol.-Masse 389,4

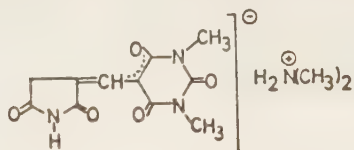
gef.: C 65,47 H 6,26 N 3,35 389 (ms)

NMR (CD_3OD): 1,03 ppm (s, 2 CH_3), 1,08 ppm (s, 2 CH_3),

2,33 ppm (s, 3 CH_2)

IR: 1720 cm^{-1} (CO), 2990 cm^{-1} (C-H).

Dimethylammonium-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen) 2,5-dioxo-pyrrolidinid



87 a

Nach Vorschrift III :

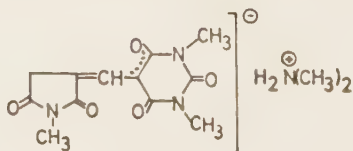
Hergestellt aus 1,54 g (0,01 mol) 70 a und 1,56 g (0,01 mol) 45 . Reaktionsdauer 6 h. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 208 °C aus Äthanol, Ausb. 68 % (2,11 g).

C₁₃H₁₈N₄O₅

ber.: C 50,32 H 5,85 N 18,05 Mol.-Masse 310,3

gef.: C 49,87 H 5,90 N 17,92

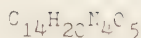
Dimethylammonium-1-methyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen) 2,5-dioxo-pyrrolidinid



87 b

Nach Vorschrift III:

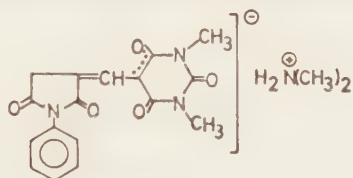
Hergestellt aus 1,68 g (0,01 mol) 70 b und 1,56 g (0,01 mol) 45 . Reaktionsdauer 48 h. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 219 °C, aus Äthanol, Ausb. 58 % (1,88 g).



ber.: C 51,85 H 6,21 N 17,27 Mol.-Masse 324,3

gef.: C 51,84 H 6,14 N 17,24

Dimethylammonium-1-phenyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-
5-pyrimidinyl-methylen) 2,5-dioxo-pyrrolidinid



87 c

Nach Vorschrift III:

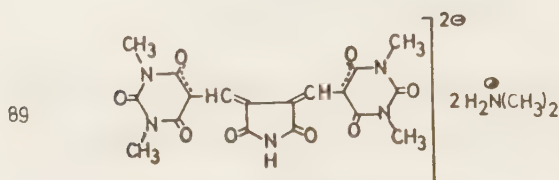
Hergestellt aus 2,30 g (0,01 mol) 70 c und 1,56 g
(0,01 mol) 45 . Reaktionszeit 48 h. Schwachgelbe
Kristalle, Schmp. 248 °C, aus Äthanol, Ausb. 37 %
(1,42 g).



ber.: C 59,06 H 5,74 N 14,50 Mol.-Masse 386,4

gef.: C 59,21 H 5,60 N 14,88

Bis-dimethylammonium-3,4-bis(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen) 2,5-dioxo-pyrrolidinid



Nach Vorschrift III

Hergestellt aus 2,85 g (0,01 mol) 73a und 3,12 g (0,02 mol) 45 . Reaktionsdauer 12 h. Gelbe Kristalle, Schmp. 215 °C, aus Methanol, Ausb. 31 % (0,200 g).

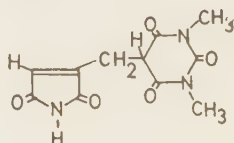
$C_{22}H_{31}N_7$

ber.: C 50,67 H 5,99 N 18,80 Mol.-Masse 521,5

gef.: C 51,33 H 5,87 N 16,72

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 355, 234 nm (log ϵ = 4,26, 4,13).

3-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-pyrrolidin-2,5-dion



88a

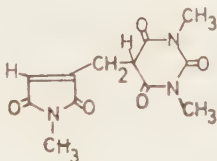
Nach dem Ansäuern einer wäßrigen Lösung von 87a mit 3n H_2SO_4 fiel 88a in Form schwerlöslicher, farbloser Kristalle aus. Diese wurden abgesaugt, mit Wasser mehrmals gewaschen und getrocknet. Schmp. 228 °C.

71111-3 a

ber.: C 49,82 H 4,18 N 15,84 Mol.-Masse 265,2

gef.: C 48,91 H 4,21 N 15,19 265 (ms)

1-Methyl-3-(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-
methylen) pyrrolidin-2,5-dion



88 b

Analog Darstellung 88 a

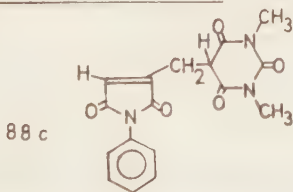
Farblose Kristalle, Schmp. 235 °C, Ausb. quantitativ.

$C_{12}H_{13}N_3O_5$

ber.: C 51,62 H 4,69 N 15,05 Mol.-Masse 279,2

gef.: C 50,77 H 4,62 N 14,65 279 (ms)

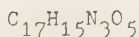
3-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-
1-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion



88 c

Analog Darstellung 88 a

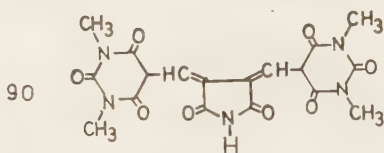
Schwachgelbe Kristalle, Schmp. 229 °C, Ausb. quantitativ.



ber.: C 59,82 H 4,43 N 12,31 Mol.-Masse 341,3

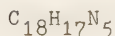
gef.: C 59,09 H 4,21 N 12,21 341 (ms)

3,4-Bis(1,3-dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-
pyrrolidin-2,5-dion



Analog Darstellung 88a

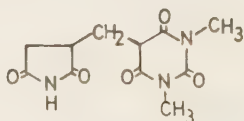
Schwachgelbe Kristalle, Schmp. 205 °C, Ausb. quantitativ.



ber.: C 50,12 H 3,97 N 16,24 Mol.-Masse 431,3

gef.: C 49,65 H 3,71 N 16,02 431 (ms)

3-(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-5-pyrimidinyl-methylen)-
pyrrolidin-2,5-dion



91

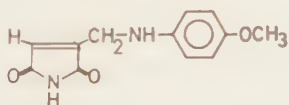
5,3 g (0,02 mol) 88a wurden mit der 10 %igen Menge Pt/Kohle (= 0,53 g) und 50 ml Eisessig versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Die Lösung wurde,

da Substanz ausgefallen war, erhitzt und von der Kohle heiß abfiltriert. Die nach kurzer Zeit ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 225 °C, Ausb. 71 % (3,79 g).

ber.: C 49,44 H 4,90 N 15,72 Mol.-Masse 267,2

gef.: C 49,01 H 4,83 N 15,51 267 (ms)

3-(4-Methoxy-anilino-methylen)pyrrolidin-2,5-dion



96

Nach 12stündigem Erhitzen von 1,54 g (0,01 mol) 70a, 2,46 g (0,02 mol) p-Anisidin und 1 g saurem Ionenaustauscher (SC 104/H) in 50 ml Dioxan abs. wurde vom Ionenaustauscher abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und die entstandene Schmiere in Äthanol gelöst. Nach 12stündigem Stehen im Tiefkühlschrank fielen gelbe Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 250 °C (Zersetzung), Ausb. 37 % (0,85 g).

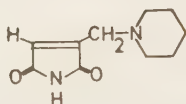
C₁₂H₁₂N₂O₃

ber.: C 62,06 H 5,21 N 12,06 Mol.-Masse 232,2

gef.: C 61,89 H 5,04 N 12,01 232 (ms)

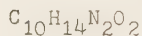
IR: 3275 cm⁻¹ (N-H), 1760 und 1710 cm⁻¹ (CO), 1620 cm⁻¹ (C=C), 1500 cm⁻¹ (Aryl-H).

3-(Piperidino-methylen)pyrrolidin-2,5-dion



98

Nach 15stündigem Erhitzen von 1,54 g (0,01 mol) 70 a, 1 g saurem Ionenaustauscher (SC 104/H) in einem Überschuß getrocknetem Piperidin, bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C konnte nach dem Abziehen von Piperidin im Hochvakuum (10^{-1} Torr) und Umkristallisieren aus Benzol hellgelbe Kristalle erhalten werden. Schmp. 164 °C, Ausb. 67 % (1,29 g).

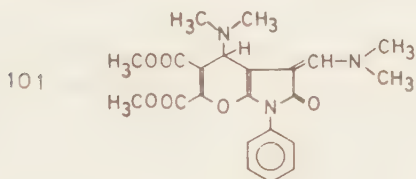


ber.: C 61,84 H 7,27 N 14,42 Mol.-Masse 194,2

gef.: C 60,99 H 7,01 N 13,89 194 (ms)

NMR(CDCl_3): δ = 1,67 ppm (s, 3 CH_2 -Gruppen des Piperidin-Rings nicht dem Stickstoff benachbart),
3,42 ppm (s, 3 CH_2), 7,27 ppm (s, =CH-),
13,9 ppm (NH).

4-Dimethylamino-3-dimethylaminomethylen-5,6-di-methoxycarbonyl-1-phenyl-4H-pyrano [2,3:b] pyrrolidin-2-on



1,43 g (0,005 mol) **73 c** wurden mit 0,71 g (0,005 mol) Acetylendicarbonsäuremethylester in 20 ml Xylol abs. versetzt und 2 h bei 100 °C erhitzt. Nach dem Abdampfen von Xylol wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel Woelm zur Trockensäulenchromatographie, Aktivität III/30 mm). Orange-rote Kristalle, Ligroin, Schmp. 128 °C. Ausb. 18 % (0,38 g).

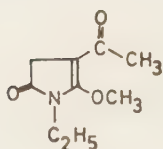
$C_{22}H_{25}N_3O_6$

ber.: C 61,82 H 5,89 N 9,83 Mol.-Masse 427,4

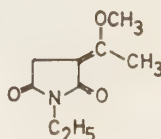
gef.: C 61,18 H 5,48 N 9,95 427 (ms)

UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 232, 356 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,33, 4,35$).

1-Äthyl-2-methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on (107 b) und
1-Äthyl-3-(methoxy-methyl) methyliden-pyrrolidin-
2,5-dion(108)

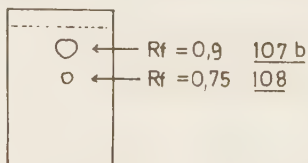


107 b



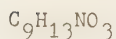
108

Nach dem Methylieren von 3,38 g (0,02 mol) 105 b mit Diazomethan erhielt ich nach dem Abziehen bis zur Trockne ein farbloses Pulver, das chromatographisch (Kieselgel Woelm, DC-Fertigplatten (O F - 254) nachweisbar aus 2 Substanzen bestand.



Diese konnte ich trockensäulenchromatographisch (Kieselgel Woelm, Aktivität III/30 mm) mit Äthylacetat als Laufmittel quantitativ trennen.

107 b : Nach dem Umkristallisieren aus Athanol erhielt ich farblose Kristalle. Schmp. 126 °C, Ausb. 78 % (2,8 g).



ber.: C 59,01 H 7,15 N 7,64 Mol.-Masse 183,2

gef.: C 58,92 H 7,08 N 7,61 183 (ms)

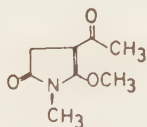
108 : Farblose Kristalle, aus Äthanol umkristallisierbar, Schmp. 86 °C, Ausb. 13 % (0,43 g).

$C_8H_{13}NO_3$

ber.: C 59,01 H 7,15 N 7,64 Mol.-Masse 183,2

gef.: C 58,97 H 7,11 N 7,60 183 (ms)

1-Methyl-2-methoxy-3-acetyl-4,5-dihydro-pyrrol-5-on



107 a

Nach dem Methylieren von 1,55 g (0,01 mol) 105 a, Abziehen der Lösungsmittel (Methanol, Äther) und Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (1 : 1) erhielt ich farblose Kristalle. Schmp. 147 °C, Ausb. 85 % (1,43 g).

$C_8H_{11}NO_3$

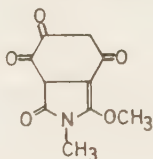
ber.: C 56,80 H 6,55 N 8,28 Mol.-Masse 169,2

gef.: C 56,63 H 6,48 N 8,20 169 (ms)

IR: 1740 cm^{-1} (vinylog. Ester C=O), 1680 cm^{-1} (C=O).

NMR: δ = 2,55 ppm (s, C-CH₃), 3,00 ppm (s, N-CH₃),
3,18 ppm (s, -CH₂), 3,82 ppm (s, =C-OCH₃).

1-Methyl-2-methoxy-3,5,6,7-tetraoxo-cyclohexan [c] 2,3-
dihydro-pyrrol



109

Hergestellt aus 1,69 g (0,01 mol) 107a , 1,46 g (0,01 mol) Oxalsäurediäthylester, 0,48 g (0,02 mol) Natriumhydrid in 20 ml Cyclohexan abs. 107a und NaH wurden 20 Min. am Rückfluß in Cyclohexan erhitzt. Nach Zugabe von 1 Tropfen Methanol abs. wurde der frisch destillierte Ester langsam zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 7 h wurde vom Lösungsmittel abgezogen, der trockene Rückstand in Eis/3n H₂SO₄ gegeben, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Erst wurde aus Eisessig, dann aus Benzonitril umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 304 °C, Ausb. 43 % (0,96 g).

C₁₀H₉NO₅

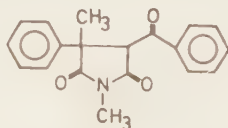
ber.: C 53,82 H 4,06 N 6,27 Mol.-Masse 223,1

gef.: C 53,79 H 4,12 N 6,33 223 (ms)

IR: 3470 cm⁻¹ (-OH), 3050 cm⁻¹ (CH), 1720 und 1670 cm⁻¹ (C=O).

4-Benzoyl-1,3-dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion

122



Darstellung nach Methode I aus 1,01 g (0,005 mol) 62 und 0,68 g (0,005 mol) Benzoesäuremethylester in 30 ml Xylol abs.. Reaktionsdauer 6 h. Schwachgelbe Nadeln, (Äthanol) Schmp. 106 °C, Ausb. 1 % (0,02 g).

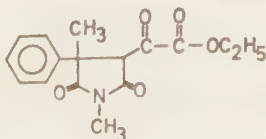
$C_{19}H_{17}NO_3$

ber.: C 74,26 H 5,56 N 4,56 Mol.-Masse 307,3

gef.: C 73,80 H 5,17 N 4,41 307 (ms)

4-Äthoxalyl-1,3-dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2,5-dion

123



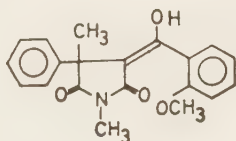
Darstellung nach Methode I aus 1,01 g (0,005 mol) 62 und 0,73 g (0,005 mol) Oxalsäurediäthylester in 30 ml Xylol abs.. Reaktionsdauer 6 h. Schwachgelbe Nadeln, Schmp. 103 °C (Petroläther), Ausb. 2 % (0,03 g).

$C_{16}H_{17}NO_5$

ber.: C 63,36 H 5,65 N 4,62 Mol.-Masse 303,29

gef.: C 64,12 H 4,98 N 4,72 303 (ms)

1,3-Dimethyl-3-phenyl-4 (o-methoxy-benzoyl) pyrrolidin-2,5-dion



128

Nach Vorschrift II aus 4,06 g (0,02 mol) 62 , 3,32 g (0,02 mol) o-Methoxybenzoesäuremethylester und 0,04 mol Lithiumdiisopropylamid (42,8 ml einer 10 %igen Suspension in Cyclohexan) in 30 ml THF abs.. Reaktionszeit 6 h. Farblose Kristalle, Schmp. 137 °C.

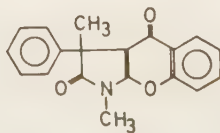
Ausb. 42 % (2,83 g).

$C_{20}H_{19}NO_4$

ber.: C 71,21 H 5,68 N 4,15 Mol.-Masse 337,36

gef.: C 70,81 H 5,11 N 4,90 337 (ms)

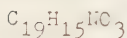
1,3-Dimethyl-1-phenyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-on



131

2,03g (0,01 mol) 128 wurden mit 5,05g (0,05 mol) wasserfreiem Pyridinhydrochlorid fein verrieben und 5 h bei 200 °C gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, wobei eine Substanz ausfiel, die abgesaugt, mit

Wasser mehrmals gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle, Schmp. 182 °C, Ausb. 43 % (1,31 g).



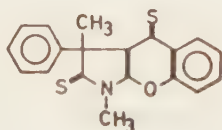
ber.: C 74,74 H 4,95 N 4,59 Mol.-Masse 305,3

gef.: C 75,00 H 5,01 N 4,51 305 (ms)

IR: 3100 cm^{-1} (C-H), 1740 cm^{-1} (C=O), 1640 cm^{-1} (C=O)

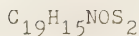
NMR (CDCl_3): δ = 1,97 ppm (s, CH_3 , 3H), 3,33 (s, N- CH_3 , 3H), 7,2 - 8,3 ppm (m, $\text{H}_{\text{arom.}}$, 9H).

1,3-Dimethyl-1-phenyl-benzo-4H-pyrano[2,3:b] pyrrolin-
2,4-dithion



140

Nach 2stündigem Erhitzen von 1,52 g (0,005 mol) 131 und 3,0 g P_4S_{10} in 20 ml wasserfreiem Xylol wurde abfiltriert, wobei aus dem Filtrat eine orangefarbene Substanz ausfiel. Die Substanz wurde abgesaugt und mehrmals mit Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert. Orangerote Kristalle, Schmp. 215 °C, Ausb. 11 % (0,19 g).



ber.: C 67,63 H 4,48 N 4,15 S 19,00

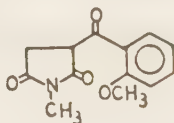
gef.: C 67,66 H 4,56 N 4,23 S 18,96

Mol.-Masse 337,4

337 (ms)

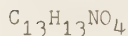
UV (Methanol): λ_{max} = 404, 328, 244 nm ($\log \epsilon$ = 4,36,
4,34, 4,13).

1-Methyl-4 (-o-methoxy-benzoyl) pyrrolidin-2,5-dion



144 b

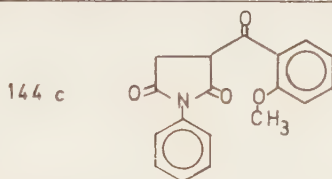
Nach Vorschrift II aus 1,13 g (0,01 mol) N-Methylsuccinimid, 1,66 g o-Methoxybenzoesäuremethylester und 0,02 mol Lithiumdiisopropylamid (21,4 ml einer 10 %igen Suspension in Cyclohexan) in 15 ml THF abs. Reaktionszeit 5 h. Farblose Kristalle, Schmp. 68 °C (Äthanol), Ausb. 36 % (0,89 g).



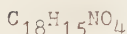
ber.: C 63,16 H 5,30 N 5,66 Mol.-Masse 247,23

gef.: C 62,71 H 5,32 N 5,29 247 (ms)

1-Phenyl-4-(o-methoxy-benzoyl) pyrrolidin-2,5-dion



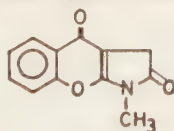
Analog 144 b aus 1,75 g (0,01 mol) 69 c , 1,66 g (0,01 mol) o-Methoxybenzoesäuremethylester und 0,02 mol Lithiumdiisopropylamid (21,4 ml einer 10 %igen Suspension in Cyclohexan). Farblose Kristalle. Schmp. 94 °C (Äthanol), Ausb. 28 % (0,86 g).



ber.: C 69,89 H 4,88 N 4,52 Mol.-Masse 309,3

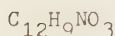
gef.: C 69,75 H 4,83 N 4,50 309 (ms)

8-Methyl-chromono[2,3:b]pyrrolin-9-on



146 b

Nach 12stündigem Erhitzen von 2,47 g (0,01 mol) 144 b in HBr/Eisessig fällt während des Abkühlens eine farblose Substanz aus, die nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol lange, farblose Nadeln bildet. Schmp. 205 °C, Ausb. (Rohprodukt) 67 % (1,44 g).



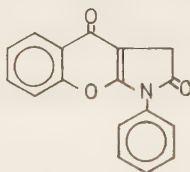
ber.: C 66,88 H 4,21 N 6,50 Mol.-Masse 215,4

gef.: C 67,12 H 5,00 N 6,50 215 (ms)

IR: 2950 cm^{-1} (C-H, 1740 und 1640 cm^{-1} (C=O)

NMR (CDCl_3): $3,36\text{ ppm}$ (s, N- CH_3 , 3H), $3,63\text{ ppm}$ (s, $-\text{CH}_2-$, 2H), $7,3 - 8,5\text{ ppm}$ (m, $^4\text{H}_{\text{arom.}}$).

8-Phenyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-9-on



146 c

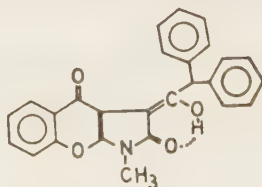
Analog 146 b aus $3,09\text{ g}$ ($0,01\text{ mol}$) 144 c . Farblose Kristalle. Schmp. 275°C (n-Propanol). Ausb. (Rohprodukt) 73% ($2,02\text{ g}$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

ber.: C $73,66$ H $3,99$ N $5,05$ Mol.-Masse $277,2$

gef.: C $73,52$ H $3,70$ N $5,12$ 277 (ms)

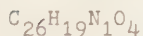
1-Diphenylacetyl-8-methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2,9-dion



148

Nach 6stündigem Erhitzen bei einer Temperatur von 160°C von $1,075\text{ g}$ ($0,005\text{ mol}$) 146 b und der 4fachen Menge Di-

phenylketen (als Chinolin-Addukt) wurde die nach dem Erkalten erstarrte Schmelze im Mörser zerrieben und mit Ligroin am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Rückstandes fielen gelbe Kristalle aus, die aus Ligroin und Aktivkohle mehrmals umkristallisiert wurden. Schmp. 213 °C, Ausb. 17 % (0,34 g).

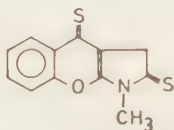


ber.: C 76,27 H 4,68 N 3,42 Mol.-Masse 409,4

gef.: C 74,99 H 4,15 N 3,33 409 (ms)

NMR (CDCl_3): 3,40 ppm (s, N- CH_3), 6,89 ppm (s, =CH-),
7,2 - 8,4 ppm (m, $14\text{H}_{\text{arom.}}$).

1-Methyl-benzo-4H-pyrano-pyrrolin-2,4-dithion

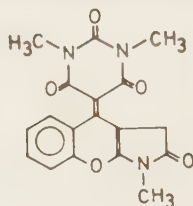


149

Herstellung wie 140 . Rote Kristalle (Äthanol). Reaktionsdauer 12 h. Schmp. 269 °C. Die Ausbeute war so gering, daß nur ein Massenspektrum angefertigt werden konnte.

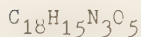
247 (ms).

3-Methyl-9- 2,4,6-trioxo-1,3-dimethyl-perhydro-
pyrimidinyliden-(5) -chromano[2,3:b] pyrrolin-2-on



150

2,15 g (0,01 mol) 146 b und 1,56 g (0,01 mol) 45 wurden in 20 ml einer Acetanhydrid-Eisessig-Mischung (2 : 1) 2 h rückfließend erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. Orangerote Kristalle, Schmp. 280 °C, Ausb. 27 % (0,95 g).

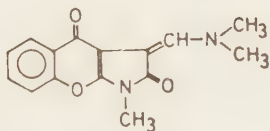


ber.: C 61,19 H 4,28 N 11,89 Mol.-Masse 353,3

gef.: C 60,03 H 4,52 N 11,56 353 (ms)

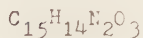
UV (Eisessig): λ_{max} = 448, 336 nm (log ϵ = 4,39, 3,98).

1-Dimethylamino-methylen-3-methyl-chromono [2,3:b]
pyrrolin-2-on



151

Nach 4stündigem Erhitzen von 2,15 g (0,01 mol) 146 b,
2,38 g (0,02 mol) N,N-Dimethylformamiddimethylacetal in
20 ml Xylol abs. am Rückfluß, fielen nach dem Abkühlen
hellgelbe Kristalle aus, die aus Xylol umkristallisiert
wurden. Schmp. 158 °C, Ausb. 79 % (1,4 g).

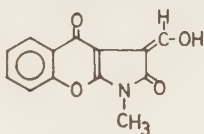


ber.: C 66,66 H 5,22 N 10,36 Mol.-Masse 270,3

gef.: C 65,70 H 5,07 N 10,33 270 (ms)

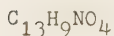
UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 355, 292, 263, 235 \text{ nm}$ (log $\epsilon =$
4,14, 3,57, 3,88, 4,13).

1-Hydroxymethylen-3-methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-on



153

Nach dem Ansäuern einer wäßrigen Aufschlämmung von 1,35 g (0,005 mol) 151 mit 3n H₂SO₄ ging 151 in Lösung, aus der nach kurzer Zeit nach gelindem Erwärmen gelbe Kristalle ausfielen. Umkristallisierbar aus Xylol. Schmp. 241 °C, Ausb. 93 % (1,2 g).

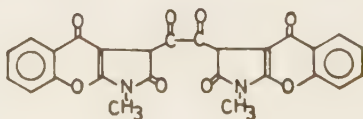


ber.: C 64,20 H 3,72 N 5,75 Mol.-Masse 243,2

gef.: C 64,20 H 3,78 N 5,80 243 (ms)

UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 334, 291, 223 nm (log ϵ = 4,12, 3,79, 4,28).

1,1'-Oxalyl-bis-(3-methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-on)



154

Darstellung nach Vorschrift I aus 2,15 g (0,01 mol) 146 b, 0,48 g (0,02 mol) NaH, 1,46 g (0,01 mol) Oxalsäurediäthylester in 30 ml Dioxan absol.. Gelbe Kristalle, Schmp. 280 °C,

Umkristallisieren aus Essigsäure, Ausb. 16 % (0,7 g).

$C_{26}H_{16}N_2O_8$

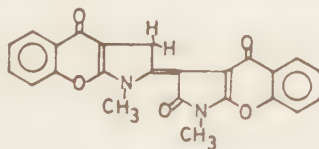
ber.: C 64,46 H 3,32 N 5,78 Mol.-Masse 484,4

gef.: C 64,40 H 3,50 N 5,70 484 (ms)

IR: 1720 (N-CO), 1670 (CO), 1630 cm^{-1} (Pyron-CO)

NMR (CF_3COOD): 3,63 ppm (s, N-CH₃, 3H), 4,16 ppm (s, N-CH₃, 3H), 7,5 - 8,6 ppm (m, 8H_{arom.}).

3-(3-Methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-yliden)3-methyl-chromono [2,3:b] pyrrolin-2-on.



155

Darstellung nach Vorschrift I aus 2,15 g (0,01 mol) 146 b, 0,48 g (0,02 mol) NaH (bzw. 0,02 mol NaOCH₃, K.-t.-but.).

Nach 6stündiger Reaktionsdauer wurde abfiltriert, der Rückstand mehrmals mit dem entsprechenden Lösungsmittel gewaschen, getrocknet und in eine Mischung aus Eis/3n H₂SO₄ gegeben. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und anschließend 12 h in HBr/Eisessig am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fielen farblose Kristalle aus, umkristallisierbar aus Methanol. Schmp. 293 - 301 °C.

$C_{24}H_{16}N_2O_5$

ber.: C 69,89 H 3,90 N 6,79 Mol.-Masse 412,4

gef.: C 69,76 H 3,99 N 6,69 412 (ms)

Literaturverzeichnis

- 1) H. Dobinsky, Dissertation FU Berlin 1973
- 2) A. Treibs und A. Ohorodnik, Liebigs Ann. Chem. 611, 149 (1958)
- 3) F. Eiden und G. Heja, Synthesis 1975, 148
- 4) L. I. Sitkinar, V. A. Bren und V. I. Minkin, Khim. Geterosikl. Goedin, 4, 499 (1974)
- 5) E. Benary, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 1573 (1930)
- 6) H. Burghard, Dissertation Universität München 1972
- 7) K. Bredereck und R. Richter, Chem. Ber. 98, 131 (1965)
- 8) A. Cortopanagiotis und A. Budzikiewicz, Mh. Chem. Bd. 96/6, 1801 (1964)
- 9) H. Perst, Oxonium Ions in Organic Chemistry, Verlag Chemie, 46 (1971)
- 10) F. Eiden und M. Peglow, Arch. Pharm. (Weinheim) 303 63 (1969)
- 11) A. Hantzsch, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1535 (1919)
- 12) A. Baeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 2337 (1910)
- 13) G. Chen. J. K. Weston, Epilepsia (Amsterdam) 4, 66 (1963)
- 14) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961)
- 15) H. Bredereck, W. Kantlehner und D. Schweizer, Chem. Ber. 104, 3475 (1970)

- 16) H. Bredereck und Mitarb., Chem. Ber. 101, 41 (1968)
- 17) G. Simchen, H. Hoffmann und H. Bredereck, Chem. Ber. 101, 51 (1968)
- 18) H. Bredereck, G. Simchen und G. Beck, Liebigs Ann. Chem. 762, 62 (1972)
- 19) H. Bredereck, G. Simchen und R. Wahl, Chem. Ber. 101, 4048 (1968)
- 20) H. Bredereck, G. Simchen und P. Horn, Chem. Ber. 103, 210 (1970)
- 21) R. D. Bach und D. K. Mitra, Chem. Com. 1433 (1971)
- 22) C. Mannich, W. Koch und F. Borkowsky, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 355 (1937)
- 23) E. C. Du Feu, F. J. Mc Quillin und R. Robinson, J. chem. Soc. 53 (1937) (London)
- 24) H. R. Snyder, C. W. Stewart, J. Amer. Chem. Soc. 66, 200 (1944)
- 25) T. Goto, Tetrahedron Lett. 756 (1965)
- 26) R. A. Locock und R. T. Coutts, Org. Mass Spectrom. 3, 735 (1970)
- 27) S. Schoch, I. Blos und W. Rüdiger, Org. Mass Spectrom. 10, 797 (1975)
- 28) Ch. Jutz, R. Kirchlechner und H. J. Seidel, Chem. Ber. 102, 2301 (1969)

- 29) I. Kowjalgi, J. Indian Inst. Sci. 34, 5, 8 (1952)
- 30) . Horning, J. Org. Chem. 11, 95, 98 (1946)
- 31) M. Negwer, Org.-chem. Arzneimittel und ihre Synonyma, 421 (1971)
- 32) F. Eiden, Arch. Pharm. (Weinheim) 295, 519 (1962)
- 33) G. Desimoni und G. Tacconi, Chem. Rev. 75, 651 (1975)
- 34) J. Champion, Am. chim. (Paris) 9, 649 (1954)
- 35) B. Föhlisch, Chem. Ber. 104, 318 (1971)
- 36) E. Späth und H. Bretschneider, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 327 (1928)
- 37) F. Eiden und H. Dobinsky, Synthesis 365 (1970)
- 38) Ph. J. Wittek und T. M. Harris, J. Am. Chem. Soc. 95, 6865 (1973)
- 39) V. Prey, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 1219 (1941)
- 40) H. Erdtmann, F. Haglid und H. E. Stjernstrom, Acta chem. scand. 15, 1761 (1961)
- 41) D. E. Butler und H. A. De Wald, J. Org. Chem. 40, (1975)
- 42) L. L. Woods, J. Amer. Chem. Soc. 80, 1440 (1958)
- 43) F. Eiden, Dtsch. Apotheker-Ztg. 99, 987 (1959)
- 44) F. Eiden und I. Kochs, Planta med. 15, 81 (1967)
- 45) F. Eiden, Arch. Pharm. (Weinheim) 295, 127 (1962)
- 46) F. Eiden und M. Peglow, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 61 und 825 (1969)

- 47) J. Rathke, J. Amer. Chem. Soc. 93, 2318 (1971)
- 48) H. Staudinger und N. Kon, Liebigs Ann. Chem. 38,
384 (1911)
- 49) T. Isoshima, Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ. 31,
382 (1953)
- 50) F. Eiden und I. Kochs, Planta med. 15, 84 (1967)
- 51) O. Diels und K. Alder, Liebigs Ann. Chem. 460, 98 (1928)
- 52) O. Diels, Angew. Chem. 42, 911 (1929)
- 53) R. A. Abramovitch und D. H. Hey, J. Chem. Soc. 1954, 1697
- 54) W. Grothe, Arch. Pharm. (Weinheim) 238, 587 (1900)
- 55) M. S. Kisteneva, Zh. Obshch. Khim. 26, 1169 (1956);
C. A. 50, 16747 (1956)
- 56) T. Kato, Y. Yamamoto und T. Hozumi, Chem. pharmac.
Bull. (Tokyo) 21, 1840 (1973)
- 57) H. Hellmann und G. Opitz, -Aminoalkylierung S. 76,
Verlag Chemie, Weinheim (1960)
- 58) Ch. J. Pouchert, The Aldrich Library of Infrared Spectra
353-B (1970)

Lebenslauf

Wilhelm Hirschmüller	geboren am 25. November 1941 in Traunstein als Sohn des Zahnarztes Wilhelm Hirschmüller und seiner Ehefrau Luise, geb. Hirmer
Schulbildung	September 1947 bis Juli 1953 Volksschule in Ruhpolding September 1953 bis Juli 1963 Oberrealschule in Traunstein
Reifeprüfung	Juni 1963 in Traunstein
Praktikantenzeit	Oktober 1963 bis September 1965 in der Ludwig-Apotheke in Traunstein
Pharmazeutische Vorprüfung	September 1965 in München
Studium der Naturwissenschaften	WS 1965/66 bis SS 1967 Universität München
Studium der Pharmazie	WS 1967/68 bis SS 1970 Universität München
Pharmazeutische Prüfung	Oktober 1970
Promotion	seit Oktober 1971 unter Anleitung von Professor Dr. F. Eiden
Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle	seit August 1972

city schnelldruck ohg, 87 Würzburg, Marcusstraße 10a